

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 268

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

Odile LE QUOC

Née le 28/01/1992 à Laxou

**Caractéristiques cliniques et paracliniques de patients porteurs de BHRé hospitalisés
dans l'unité de cohorting BHRé du Service de Soins de Suite et de Réadaptation
Gériatrique de l'Hôpital de la Robertsau**

Président de thèse : Professeur Thomas VOGEL

Directeur de thèse : Docteur Catherine JEHL



FACULTÉ DE MÉDECINE,
MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Édition SEPTEMBRE 2021
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'université** M. THIBAUD KOTHE
- **Doyen de la faculté** M. SERGE JOYE
- **Membre vice-doyen de la faculté** YVES CHATELAIN GREG
- **Doyens successifs :** (1993-2000) M. HENRI JOYE-MARIE
- (2000-2004) YV. WINCZOROWSKI
- (2004-2008) M. GUYOMER PARIS
- (2008-2011) M. LOUIS BERTHAUD
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. SCOTTE DEJAY
- **Responsable Administratif** M. STEPHANIE GUILLET



HÔPITAL UNIVERSITAIRE
DE STRASBOURG G-OB
Directeur général : N.

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MONSIEUR Jean-Louis Chatez "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2021)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

Madame Béatrice BOUTONNEAU
Génétique Clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HÔPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CF	Services hospitaliers ou Institut / localisation	Chaire (section du Collège National des Universités)
ADAM Philippe	MDP CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'orthopédie des membres de l'extrémité inférieure / HP	01.01 Chirurgie orthopédique et traumatologie
ARZOU Patrice	MDP CS	- Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinologie et transplantation hépato	02.01 Chirurgie générale
BLANCHET Christelle	MDP CS	- Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de gynécologie-obstétrique (G) / HP	04.01 Gynécologie (obstétrique) ; gynécologie médicale 04.02 gynécologie-obstétrique
ANDREO Emmanuel	MDP CS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Biochimie, Biologie - Diabétologie (MDDC) - Service de Médecine interne, diabète et maladies métaboliques/MC	02.02 Option : médecine interne
ARNDT Mathieu	MDP MCS	- Pôle TCM et CCM-CCM - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	05.01 Neurologie
Mme ANTEL Maria Cristina	MDP CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre - Institut de Biologie / Faculté de Médecine	03.01 Histologie, Embryologie et Cytogénétiq 03.02 Option Biologie
Mme ANTONI Delphine	MDP CS	- Pôle d'oncologie - Service de Radiothérapie / CMG	07.01 Cancérologie / Radiothérapie
ARNAUD Laurent	MDP MCS	- Pôle MARD - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	05.01 Rhumatologie
BACHELLER Philippe	MDP CS	- Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinologie et transplantation hépato	03.01 Chirurgie générale
Baudouin Vincent	MDP CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie clinique / Hôpital de Hautepierre - Institut d'immunologie et d'immunologie / Hôpital de Hautepierre	03.01 Immunologie clinique (biologie)
BONNET Thomas	MDP CS	- Pôle Hépatologie / Hôpital de Hautepierre - Institut de Gastroentérologie, des Maladies du Foie et Hépatologie/HC	02.03 Gastro-entérologie / Hépatologie 02.04 Option : hépatologie
Mme BONVALENT Murielle	MDP MCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	04.01 Biologie cellulaire (option biologie)
BOUTONNEAU Béatrice	MDP CS	- Pôle d'oncologie - CMG / Activités transversales - Unité de neuro-oncologie internationale / Hôpital de Hautepierre	07.01 Oncologie et oncologie médicale 07.02 Option Oncologie
BOUTONNEAU Béatrice	MDP CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital de Hautepierre	08.01 Psychiatrie Générale, Addictologie 02.03 Psychiatrie d'adultes
BOUTONNEAU Béatrice	MDP CS	- Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital de Hautepierre	08.01 Psychiatrie Générale
BOUTONNEAU Béatrice	MDP MCS	- Pôle d'oncologie - Service d'oncologie - Neuro-oncologie - Imagerie oncologique - Pédiatrie-O	07.01 Oncologie et oncologie médicale (option Oncologie)
BOUTONNEAU Béatrice	MDP CS	- Pôle d'urgences / Activités transversales / CMG - Service des urgences médecine chirurgicale adultes / HP	06.01 Médecine, Maladies d'urgence 02.03 Option : médecine d'urgence
BLANC Murielle	MDP MCS	- Pôle de Gynécologie - Service Gynécologie - Obstétrique - Hôpital de Hautepierre	04.01 Médecine interne ; gynécologie 02.03 Option : gynécologie et biologie de la fécondation
BODU Frédéric	MDP MCS	- Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, maxillo-dentaire et Odontologie - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et maxillo-dentaire / Hôpital de Hautepierre	03.04 Chirurgie Maxillo-faciale, reconstructrice et Esthétique ; Otorhinologie
BONNEHAYE Laurent	MDP MCS	- Pôle médecine chirurgicale de médecine - Service de Médecine - Hôpital de Hautepierre	04.01 Médecine
BONNET Mathieu	MDP CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'orthopédie-traumatologie du membre inférieur / HP	01.01 Chirurgie orthopédique et traumatologie
BOUTONNEAU Béatrice	MDP MCS	- Pôle de pathologies médicales Dermatologie / CMG - Service de Dermatologie / Hôpital de Hautepierre	03.01 Dermatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOUCHER Yves	MSD CS	• Pôle Tête et Cou - CTS • Service de Neurologie - Unité du sommeil / hôpital Civil	45.01 Neurologie
Mme BRISARD Céline	MSD MCS	• Pôle des maladies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et digestive / H	43.01 Chirurgie générale
BRUNET-MORIN Catherine	MSD CS	• Pôle de l'appareil locomoteur • Service de Chirurgie Pédiatrique et Médico-faciale / H	32.04 Ophtal. chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CALLEDO-CHAMAIN Sophie	MSD MCS	• Pôle de Maladies Médicales-Ophtalmologie / H • Service de Pédiatrie-Défense et Transplantation / H	37.01 Médiologie
CASILLAN Vincent	MSD MCS	• Pôle Urgences - Neurologie, médecine / Centre d'urgence • Service de Neurologie médicale / Hôpital de Neurologie	48.01 Médecine
Mme CEBULA Hélène	MSD MCS	• Pôle Tête-Cou • Service de Neurochirurgie / H	46.01 Neurochirurgie
CHARET Nabil	MSD CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Serv. de Chirurgie Vasculaire et de Transplantation / H	32.04 Chirurgie vasculaire , médecine vasculaire Ophtal. chirurgie vasculaire
CHIBRET Yves-Philippe	MSD MCS	• Pôle de l'appareil locomoteur • Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie / H	31.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHALOUZ Anne	MSD MCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / H	44.01 Physiologie (partie biologique)
Mme CHAMARD Anne	MSD MCS	• Pôle Tête et Cou - CTS • Serv. d'Orl - Hôte-Laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / H	32.01 Otorhino-laryngologie
Mme CHAMARD-REU Marie-Françoise	MSD CS	• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Neurologie	47.01 Anatomie et cytologie pathologiques (partie biologique)
CLAVERT Frédéric	MSD CS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre supérieur / H	42.01 Anatomie (partie chirurgie, orthopédie traumatologique)
COLANGE Olivier	MSD MCS	• Pôle d'orthopédie / Réhabilitation orthopédique / SAMU-UMH • Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / H	46.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (an. anesthésiologie-Réanimation - type clinique)
COLONGES Nicolas	MSD MCS	• Pôle Tête et Cou - CTS • Centre d'Investigation Chirurgicale / H	48.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	MSD CS	• Pôle d'Urologie, Néphrologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	46.01 Dermatovénérologie
DE BLAY de SAS Frédéric	MSD CS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Pneumologie / Hôpital Hôpital Civil	32.01 Pneumologie
de SÈVE Jérôme	MSD CS	• Pôle Tête et Cou - CTS • Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AM / Hôpital de Neurologie	48.01 Neurologie
DEON Charles	MSD CS	• Pôle Tête et Cou - CTS • Serv. d'Orl - Hôte-Laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / H	31.01 Oto-rhino-laryngologie
DEQUILLÉ Thomas	MSD MCS	• Pôle de Gynécologie Obstétricale • Service de Gynécologie-Obstétricale / Hôpital de Neurologie	34.01 Gynécologie Obstétricale; gynécologie médicale; section gynécologie obstétricale
Mme DOLFINA-LEMAN Hélène	MSD CS	• Pôle de Biologie • Service de Génétique Médicale / Hôpital de Neurologie	47.04 Génétique (type clinique)
DUNOIS Mathieu	MSD MCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / H	31.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENIC-DELLA Mataro	MSD MCS	• Pôle médico-chirurgie de Médiatrite • Service de Médiatrite H / Hôpital de Neurologie	34.01 Médiatrite
Mme FACCÀ Sylvie	MSD CS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur • Service de Chirurgie de la Main - SOHMH / Hôpital de Neurologie	31.02 Chirurgie orthopédique et neurologique/H
Mme FARI-AMMEL Samia	MSD CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire d'analyse de Chimie / Hôpital de Neurologie	45.01 Biochimie-Médecine ; système immunitaire ophtal. de neurologie, pédiatrie, oncologie
FARUQ François	MSD MCS	• Pôle de Pathologie Digestive, Hépatique et de la Transplantation • Serv. de Chirurgie générale, hépatique et endocrinologie et transplantation / H	43.01 Chirurgie générale
FALESI Pierre-György	MSD MCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie Thoracique / Hôpital Hôpital Civil	31.01 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FERRAZZI Luc-Walter	MSD MCS	• Pôle d'Hémo-Néphrologie • Service d'HémoNéphrologie / H	41.01 Néphrologie ; transfusion (partie - néphrologie)
FISCHER Jack	MSD MCS	• Pôle de Psychiatrie et de soins spécialisés • Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	48.01 Psychiatrie d'adultes
GALLI Hervé	MCS	• H- Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.01 Radiologie et Imagerie médicale
GARDI Alexis	ONG CS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie Interventionnelle / Hôpital Hôpital Civil	43.01 Radiologie et Imagerie médicale (partie clinique)
GARRON Adrien	MSD MCS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie Interventionnelle / Hôpital Hôpital Civil	43.01 Radiologie et Imagerie médicale (partie clinique)
GAUCHER David	MSD MCS	• Pôle des spécialités Médicales - Ophtalmologie / H • Service d'Ophtalmologie / Hôpital Hôpital Civil	37.01 Ophtalmologie
GENE Bernard	MSD CS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / H	44.01 Physiologie (partie biologique)
NETO KARLA	MSD MCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Serv. de Chirurgie Vasculaire et de Transplantation rénale / H	32.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire ; chirurgie vasculaire
MICHEL Frédéric	MSD CS	• Pôle médecine-chirurgie de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Neurologie	34.01 Chirurgie infantile
MOCHOT Bernard	MSD CS	• Pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, pédiatrie, gérontologie, cardiologie (HIMM) • Service de Médecine Interne et de Nutrition / H	48.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme MONGAZZ Marta	MSD CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail • Service de Pédiatrie Interventionnelle et Médecine du Travail/H	46.01 Anesthésie et soins au travail

NOM et Prénoms	CS ¹	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTEBESSE Jacques-Eric	MIR CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRIEM) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeyre	18.01 Rhumatologie
HARDYMAN Yves	OPÉ ACS	- Pôle de Spécialités Médicales - Otorhinolaryngologie / ORL - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / MIC	43.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMÉ Julie	MIR ACS	- Pôle Urgences - Hématologie Médicale / Centre Anticoagulant - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Médecine Intensive-Réanimation
MROUËD Édouard	MIR ACS	- Pôle Tête et Cou - ORL - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre	49.01 Neurologie
MROUËLE Alexis	MIR ACS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICMS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HOBRETEL Marie-Françoise	OPÉ CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Géméricocou	49.01 Médecine Physique et Réadaptation
M. MACHARD	MIR CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PIM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie - Ecologie (Biologique)
Mme JEANDESS Nathalie	MIR CS	- Pôle de Médecine Interne, Stomatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRIEM) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition / MC	14.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESE-MORIEL Laurence	MIR ACS	- Pôle d'actes médicaux-chirurgicaux Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	11.01 Cardiologie
MALTONBACH Georges	OPÉ CS	- Pôle de Génère - Service de Médecine Interne - Séniologie / Hôpital de la Roberteau - Secteur Séniologie - Séniologie / Hôpital de la Roberteau	13.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme REILLER Laurence	MIR ACS	- Pôle de Médecine Interne, Stomatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRIEM) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ ANS, B / MC	14.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
REILLER Romain	MIR ACS	- Pôle de Pathologie Thérapeutique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	11.01 Pneumologie
RENO Michel	MIR ACS	- Pôle d'actes médicaux-chirurgicaux Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	11.01 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme ROYRACCH Anne-Sophie	MIR CS	- Pôle de Spécialités Médicales - Otorhinolaryngologie / ORL - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / MIC	47.01 Immunologie (option clinique)
REYER Stéphane	MIR CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradiologie-Orthopédique - Dialyse / OR	43.01 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
ROBIN Remy	MIR CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Soins Intensifs Pédiatriques (Dentrice UJAO)	14.01 Pédiatrie
ROUÏE Jean-Etienne	OPÉ ACS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICMS	47.01 Option : Cancérologie (Biologie)
Mme LAHAYE Laurence	MIR CS	- Pôle de psychiatrie, santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.01 Psychiatrie d'adultes - Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	MIR ACS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	12.04 Urologie
LADOL Vincent	OPÉ CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie / Urologie de Hautepeyre	14.01 Néonatalogie
Mme LEJEUNE Anne	MIR ACS	- Pôle d'actes médicaux-chirurgicaux cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / MIC	11.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	MIR ACS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Orthopédique et Interventionnelle UJAO	42.01 Anatomie
LESSIGNÉ Jean-Marc	OPÉ CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LABS / MIC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepeyre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKELOFF	MIR ACS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Micrologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	16.01 Dermato-vénérologie
LIVRESAIS Philippe	OPÉ ACS	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SCS-Main / Hôpital de Hautepeyre	16.01 Chirurgie orthopédique et traumatologique
WALOUF Gabriel	MIR ACS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Onco-hématologie / ICMS	47.01 Cancérologie (radiothérapie) Option : Cancérologie
WATTIN Thierry	MIR ACS	- Pôle de Spécialités Médicales - Otorhinolaryngologie / ORL - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / MIC	47.01 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	MIR ACS	- Pôle de Pathologie Thérapeutique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	11.01 Pneumologie / Addictologie
Mme MATHIEUX Carole	MIR CS	- Pôle de gynécologie Obstétricale - Unité de sénologie / ICMS	14.01 Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Pédiatrique
MARTELLE Laurent	MIR CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepeyre - Institut d'Hématologie / Faculté de médecine	47.01 Hématologie / transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CC*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Seu(x)-section du Conseil National des Universités
MAGGIUCCI Jean-Philippe	NSM CS	- Pôle d'activités médica-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Hôpital Hôtel Dieu	31.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERARD Didier	NSM NC2	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale (M.HUS)	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	NSP CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-DMU - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicales / HUC	45.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NSM NC3	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Expérimentation Fonctionnelles / ICRF	45.07 Physiologie (système biologique)
MEYER AKOBE	NSM NC1	- Pôle de Santé Publique et Santé au Travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital-Dieu - Biostatistiques et Informatique / Faculté de Médecine / Hôpital-Dieu	45.04 Épidémiologie, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZAM Yvan	NSM CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipain - Service de Biostatistique Médicale / Hôpital Hôtel Dieu	45.02 Biostatistique
MHAWEDD Laurent	NSM CS	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie Cardio-vasculaire : EXTRA, Fas	45.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MIRAL Olivier	NSM NC3	- Pôle d'activités médica-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Hôpital Hôtel Dieu	33.02 Cardiologie
MUTTER Didier	NSP NC3	- Pôle Hépato-Gastro de l'Hôpital-Dieu - Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive / HUC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Gilles Jacques	NSM CS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Médicale / ICRF	43.01 Radiologie et médecine nucléaire
NEEL Georges	NSM NC1	- Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICRF	47.02 Oncologie ; radiothérapie Option : radiothérapie biologique
NEEL Eric	NSP NC3	- Pôle d'anesthésie-réanimation chirurgicale SAMU-DMU - Service anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HJ	45.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Nicolas	NSM NC3	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / HUC	43.01 Radiologie et imagerie médicale (option biologie)
OLMANN Patrick	NSP CS	- Pôle d'activités médica-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Hôpital Hôtel Dieu	33.02 Cardiologie
OHNE ELIANE Anne	NSM NC3	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Hôpital Hôtel Dieu	33.01 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
OHNE PALLARD Catherine	NSM CS	- Pôle médico-chirurgicale de Néphrologie - Service de Néphrologie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Néphrologie
OLGHEA Thierry	NSM NC3	- Pôle d'anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-DMU - Centre de formation et de recherche en prélogie (des sciences de la santé) / Faculté	45.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
OHNE BERETTA Sylvie	NSM NC3	- Pôle Hépato-Gastro de l'Hôpital-Dieu - Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive / Hôpital Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie digestive
OSMAUX Patrick	NSM CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive / Hôpital Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie digestive
PETIT Thierry	CS	- ICRF - Département de médecine oncologique	47.02 Cancerologie ; radiothérapie Option : Cancerologie Clinique
PIROT Xavier	NSM NC1	- ICRF - Département de médecine oncologique	47.02 Cancerologie ; radiothérapie Option : Cancerologie Clinique
POTTEOER Julien	NSM CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-DMU - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale (Anesthésie)	45.01 Anesthésiologie-Réanimation Médecine d'urgence (option biologie)
PRADIGNE Alain	NSM NC3	- Pôle de médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (M.HUS) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	46.03 Nutrition
PROUFT Francis	NSM CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	46.02 Neurochirurgie
DE PAUL Jean-Sébastien	NSM CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences Médico-Légales et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HUC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine légale et droit de la santé
REBIBO Jean-Marie	NSM NC3	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance nutritionnelle / HJ	52.01 Option : Gastro-entérologie
REBOC Roméo	NSM NC3	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / ISM-C	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
REBE Temp	NSM CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HJ	52.02 Chirurgie générale
REHAR Benoit	NSM NC3	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HJ	52.02 Chirurgie générale
OHNE ROBERTO-OSWALDO Sylvie	NSM NC3	- Pôle médico-chirurgicale de Néphrologie - Service de Néphrologie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Néphrologie
OHNE ROY Catherine	NSM CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / HUC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
ROBERT Nicolas	NSM NC3	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HJ	54.01 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : gynécologie-obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAURE Annick	HNH NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC - Service d'Ophtalmologie / Hôpital Civil	45.02 Ophtalmologie
SCHUMBERG André	HNH NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil + Département de Informatique / Faculté de Médecine / HC	49.04 Biochimie, Informatique médicale et Technologies de Communication (Section Biologique)
SAMSON Christian	HNH CS	+ Pôle d'Imagerie, Neurologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital de Hautepierre	52.04 Imagerie
Mme SCHWITZ Claude	HNH CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC - Service d'Ophtalmologie / Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHULTZ-BILAHÉ Corinne	HNH NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Hôpital Civil	47.04 Génétique (Institut Biologique)
SCHNEIDER Francis	HNH CS	+ Pôle Urgences - Informations médicales / Centre d'urgence - Service de Soins Intensifs Médicaux / Hôpital de Hautepierre	44.02 Anesthésiologie
Mme SCHÖDDE Corinne	HNH CS	+ Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale - Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / HC	49.01 Pédiopsychiatrie / Adolésologie
SCHULTZ Philippe	HNH NCS	+ Pôle Tête et Cou - CTO - Service d'oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HC	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SIRATY Lawrence	HNH CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatologie, Gastro-entérologie et d'Assistance Nutritionnelle	52.02 Gastro-entérologie / Hépatologie / Néphrologie Optique / Hépatologie
SIBLA Jean	HNH NCS	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Gériatrie (MELIUS) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	HNH CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies Vasculaires-HCA-Pharmacologie (IntégryHCA)	51.04 Optique / Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	HNH NCS	+ Pôle médecine chirurgicale de l'enfant - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELEIN Norbert	HNH NCS	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CHU de Hôpital Civil	54.03 Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction (Section Biologique)
Mme TRENHART Christine	HNH CS	+ Pôle Tête et Cou - CTO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis	HNH CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 3 - Imagerie Mammolaire, GIL, et mammaire / HC	45.02 Radiothérapie et Imagerie Médicale (Section Biologique)
MELTER Michel	HNH NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Département de Santé Publique / Section 2 - épidémiologie et économie de la Santé / Hôpital Civil + Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique / HC / Faculté	49.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (Section Biologique)
VIGALHET Pierre	HNH CS	+ Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale - Service de psychiatrie d'urgence, de liaison et de psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.01 Psychiatrie d'adultes
VIELLA Stéphane	HNH NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.03 Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction (Section Biologique)
KOGEI Thomas	HNH CS	+ Pôle de Génétique - Service de soins de suite et réadaptatifs-général de l'hôpital de la Robertsau	51.01 Optique Génétique et Biologie du Développement
Mme VAN-Christophe Marie	HNH CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC - Service de Médecine Interne / Hôpital Civil	52.02 Optique / Médecine interne
WOLF Philippe	HNH NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantation multiviscères / HC - Coordinateur des activités de prélevements et transplantations des HC	52.02 Chirurgie générale
Mme ZELLY Karine	HNH CS	+ Pôle Tête et Cou - Pôle Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - HCL : Hôpital Civil - CHU : Centre Hospitalier de Neurologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cap : Chef de service par rotation - CS : Chef de service proximal (en air)

CS : Chef d'unité fonctionnelle

HN : Néo HN (Responsable de Hôpital) ou HN (Néo Responsable de Hôpital)

Spec : Consultant Spécialiste (pour les fonctions hospitalières sans chef de service)

DR : Directeur

AA - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALBE Laurent	HNH CS	+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC - Service de Soins Palliatifs / HCL	55.05 Médecine palliative
HARCHEZET François	CS	+ Pôle Hépatogastro - Service de Gastro-entérologie - HCL	52.02 Gastro-entérologie
SALVAT Eric	CS	+ Pôle Tête et Cou - Service d'Imagerie et de Traitement de la Bouche / HP	49.04 Anatomie, Médecine de la Bouche, Adolésologie

01 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CF	Services hospitaliers ou Institut / Localisations	Discipline du Conseil National des Universités
ADRI André		• Pôle d'oncologie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	43.01 Biochimie et Médecine Nucléaire
Mme ANNE-BÉATRICE ESTÈRE		• Pôle de Pharmacologie • Unité de Pharmacologie Clinique / Faculté de Médecine	48.01 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Optim ; pharmacologie fondamentale
BANCOBRE Thibault		• Pôle de Hépatologie, néphrologie, Néphrologie, Endocrinologie, Diabétologie (NEMED) • Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / CHU	53.01 Optima ; médecine interne
BOUCHER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie • Unité de Pharmacologie Clinique / Faculté de Médecine	48.01 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BONZYMANE Jean		• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / CHU • Service de Soins de Suite - Transplantation / CHU	53.01 Médecine
Mme BOUNCACAM Wafiq		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (optima Biologique)
BUMELT Cyril		• Pôle d'oncologie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	43.01 Biochimie et Médecine Nucléaire (optima Clinique)
Mme BUCHARD Anne		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
BOUTIER Olivier		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
BOUTIER Pierre		• Pôle de Biologie • Institut de Biochimie / Faculté de Médecine	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Optim Biochimie-Virologie Infectologie
Mme BRU Wafiq		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie Médicales/CHU • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	49.01 Parasitologie et Mycologie (optima Biologique)
Mme BRUN COCHON		• Pôle d'oncologie • Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / CHU	43.01 Biochimie et médecine nucléaire
LAMM TO ZEPHAD		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie (biologie) / Nouvel Hôpital Civil	47.01 Immunologie
CASATI Roberto		• Pôle d'oncologie • Service d'oncologie A Interdisciplinaire / CHU	43.01 Oncologie et imagerie médicale (optima Clinique)
CEBAURE Jocelyn		• Pôle de Biologie • Département de Biologie structurale intégrative / CHU	47.01 Cancérologie ; radiothérapie (optima Biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie (biologie) / Nouvel Hôpital Civil	47.01 Immunologie (optima Biologique)
CHOCOLAT Frédéric		• Pôle d'oncologie • UFR237 - Imagerie Nucléaire / CHU	43.01 Biochimie et médecine nucléaire
CLÉRE-JEAN Raymond		• Pôle Urgences - Hépatologie, néphrologie / Centre antipaléon • Service de Néphrologie Médicale / Hôpital de Hautepierre	49.01 Néphrologie
Mme COMBAYU Jeanne Michèle		• Pôle d'activités médico-chirurgicales cardio-vasculaires • Service des Maladies vasculaires - CHU Pharmacologie Clinique / CHU	33.04 Optima ; Médecine vasculaire
DARFOURER Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / CHU	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
JAMOUS François		• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / CHU • Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / CHU	49.01 Optima ; maladies infectieuses
JEAN JEAN		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (optima Biologique)
Mme JAKO ANNE Véra		• Pôle Tête et Cou - CTO • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Neurologie
JEAN JEAN		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / CHU	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
Mme JONCHE Anne		• Pôle de Pathologie thérapeutique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / CHU	44.01 Physiologie
Mme JOUBAUX-JACQUES Jocelyne		• Pôle de Biologie • Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgence Médico-Légales et Laboratoire de Toxicologie / Faculté de Médecine • Service de Médecine Légale / Faculté de Médecine	45.01 Médecine légale et droit de la santé
FELTON Renaud		• Pôle Tête et Cou - CTO • Centre d'Investigation Clinique (CIC - AXI) / Hôpital de Hautepierre	45.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FLETTCH David	25	• Pôle de Biologie • Lab. de Parasitologie et de Mycologie médicale / ITM/CHU et Faculté	49.01 Parasitologie et Mycologie (optima Biologique)
FRITZER Pierre		• Pôle de Biologie • Laboratoire (Institut) de Virologie / ITM/CHU et Faculté	45.01 Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Optima Bactériologie-virologie Infectologie
GRUBERT Margherita		• Pôle de Pathologie thérapeutique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / CHU	44.01 Physiologie (optima Biologique)
GUY VINCENT		• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / CHU • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / CHU	47.01 Immunologie (optima Clinique)
DUTELON Antoine		• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM/CHU et Faculté	45.01 Optima ; Bactériologie et Virologie (biologie)

NOM et Prénoms	☐ ²	Services hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eva		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IM	41.01 Biologie cellulaire (option biologie)
WUFFROY Aurélien		+ Pôle de Spécialités Médicales - Otorhinolaryngologie / SAM - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / MIC	43.01 Immunologie (option clinique)
Mme VIGNAN GINETTE Laure		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Médicale / ICAM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
MURIEL Fabrice		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICAM - Service de Radiophysique et de Médecine Nucléaire / MIC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
WIGNER Philippe		+ Pôle de Biologie - Département Génétiques Fonctionnelles et Cancer / GDFMC	47.04 Génétique (option biologie)
Mme KERNEC YVONIQUE		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IM	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
JOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (option clinique)
Mme KFAOUY-FAGNI Ajjala		+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut universitaire de Réhabilitation / CIRHOCAS	38.01 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAHAOU YVETTE		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IM	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMIES Béatrice		+ Institut d'Histologie / Faculté de Médecine + Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.01 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologie)
LAVARU Thomas		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IM	44.01 Biologie cellulaire
LECOINTE Jean		+ Pôle de Gynécologie-Généraliste - Service de gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepeyre	34.01 Gynécologie Générale ; gynécologie médicale (spéc) ; Gynécologie obstétricale
LEMBRANO CÉCILE		+ Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Maxillofaciale et dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	30.01 Dermato-otolaryngologie
LADINETTE Berni		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.01 Anatomie et cytopathologie
LUTZ Jean-Christophe		+ Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, Maxillofaciale et dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	33.01 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MAGRE Laurent		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / Hôpital de Hautepeyre et MIC	44.01 Biologie cellulaire (type mixte : biologie)
Mme MONTOU CÉCILE Ep. GUARDIER	☐	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / OMS Schillinghem	34.01 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologie)
MULLER Jean		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologie)
Mme NICOLAI Anne		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.01 Anatomie et Cytologie pathologiques (option clinique)
Mme NGUYEN Nathalie		+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé publique professionnelle et de Médecine du travail / HC	40.01 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
NIFFI Alexandre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / MIM HUS	43.01 Parasitologie et mycologie
Mme OTON Amélie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / MIC	47.04 Génétique (option biologie)
OTF Nassi		+ Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepeyre	43.01 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PIEVET Gilles		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PIM HUS et Faculté	43.01 option : Bactériologie-virologie (biologie)
Mme RADISAVLJEVIC Mirjana		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / Hôpital Civil	43.01 Immunologie (option biologie)
Mme ROY Nathalie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / MIC - Service de Chirurgie / CLAM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme ROU MALAINE		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / HFC	44.01 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Genevieve		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / Hôpital de Hautepeyre	43.01 hématologie ; transfusion (type mixte : hématologie)
Mme ROLLING Julie		+ Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale - Service Psychiatrique pour Enfants et Adolescents / HC	45.04 Psychiatrie ; Addictologie
Mme RUSSEAU Elisabeth		+ Pôle PNE et ECE - Service de Neurologie – Unité de Pathologie du Sommeil / UC	41.01 Neurologie
Mme SAZOU Anne		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / MIM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	43.01 Parasitologie et mycologie (option biologie)
SAMINI Antoine		+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transpiration - Service (Hépatogastro-entérologie) / IM	34.01 Gastro-entérologie ; hépatologie ; coloproctologie
Mme SCHNEIDER Sophie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou institut / localisation	Sous-section du conseil National des universités
ED-RANDI Frédéric		• Rôle de Biologie - Institut Laboratoire de bactériologie / HEMUS et Pasteur	45.01. Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SILLIS Virginie		• Rôle de biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01. Bactériologie-Virologie / hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Lynette		• Rôle de Médecine interne, rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie (Diabétologie ONAPRO) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	46.01. Rhumatologie
Mme THAGRAND-BERDUS Corine		• Rôle de Biologie - Institut Laboratoire de bactériologie / HEMUS et Pasteur	45.01. Option : Bactériologie-virologie (biologique)
VALLAT Lucien		• Rôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01. Hématologie, Transfusions Option Hématologie biologique
Mme VOCKY-BUSCH Aurélie		• Rôle de biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Dial	45.01. Bactériologie-virologie / hygiène hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD CORIE		• Rôle de biologie - Labo. de Recherche et de Mycologie médicale / HEMUS et Pasteur	45.01. Mycologie et mycologie (option biologique)
Mme VALOZY, Arlene de MASCANTINI		• Hôpital-Musée-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	44.01. Pédiatrie
DOU Jeffrey		• Rôle de Physiologie Humaine - Service de Physiologie et d'explorations fonctionnelles / HC	44.01. Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

M. SOUAI Christian POULI	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	---

B3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme OUBALDI Genevieve	ICM6-UMR 7337 - Equipe IM6 / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DUBREUIL Jean-Philippe	ICM6-UMR 7337 - Equipe IM6 / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. FOTIS MIA	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. LAUREN Lionel	ICM6-UMR 7337 - Equipe IM6 / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALET Daria	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARDONE Martine	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
de VAGNERON Franck	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. ZIMMÉRI Alexis	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (L2SV) Institut d'Anatomie Pathologique	77. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

M. Ass. DAMIS Claire
 M. Ass. GROS-BERTHOZ Anne
 M. Ass. GUILLOU Philippe
 M. Ass. HILD Philippe
 M. Ass. BOUGENT Fabien

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

M. CHAMRE Antoine
 M. LORENZO Mathieu

C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

M. DELCOUP Olivier
 M. GIACOMINI Antoine
 M. HOLLANDER David
 M. SAMIEM Anne-Elisabeth
 M. SCHMITT Ivanick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ACTINE Dominique	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle médico-chirurgical de Dialyse - Service de Néphrologie pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / IAP
Dr BENAÏCHE Muriel	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle oncologie médico-chirurgicale et d'hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICAN
Mme Dr BOURRELLI Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Pharmacie-Chimie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KASCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite de longue durée et d'hébergement gériatrique / ICHAD / Roberteau
Dr LEFERVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMC) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NGANO Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Santé Publique et Santé au Travail - Service de Santé Publique - SM / Hôpital Civil
Mme Dr PETIT Huguette	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMC) - UGSA
Dr REBELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMC - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr RONDE GUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle Vaccins - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dr SONGERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMU / DAC
Dr TCHOUANZO Dimitri	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle Médico-Chirurgical de Médecine - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dr WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> + Pôle Urgences - SAMU-ET - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **de droit et à vie** (membres de l'Institut)
 - CHARBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - HANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLICO Jean-Pierre (Service de Hématologie)
 - DARON Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KOPFERSCHEWITZ Jacques (Urgences névro-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
- **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DARON Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DEMINICH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HEBRÉCHT Pascal (Hématologie)
 - LEBE Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - AME OUAÏ Elstateth (Pneumologie)
- **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHERTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - GRUENEL Marie (Physique biologique)
 - HAMMEDOUCH Thierry (Néphrologie)
 - KOYFF Jean-François (Chirurgie urtopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PRUGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et biologie moléculaire)
 - ROUX Gérard (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

N. SOUBE LUC : CRU-EE : HCAU

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Dr ESTANPE ALEXANDRE
 Dr LAHOUILLÉ-CHEVALIER Catherine
 Dr LETOCQ Jéhan
 Dr MASTELLU ANTONIA
 Dr MATSUOYAMA Kanaoka
 Dr QUÉREZIN Denis
 Dr RÉS Jacques
 Dr ROMÉGÈRE Catherine
 Dr SELLIGER Barbara

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Je remercie

Monsieur le Professeur Thomas Vogel, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail de thèse et de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury.

Monsieur le Professeur Benoît Jaulhac, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de ce jury.

Monsieur le Docteur François Danion, pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Madame le Docteur Catherine Jehl, un immense merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, de ton encadrement et d'avoir soutenue dans sa (longue) réalisation. Pour m'avoir enseigné la gériatrie, pendant cette période troublée qu'était le début de l'unité de cohorting BHRé (tétris des lits, remplissage de bons de frottis hebdomadaires, lavage de mains intensifs, et je passe d'autres joyeusetés dues aux BHRé), je te remercie sincèrement.

A ma maman, merci pour ton soutien pendant ces longues années passées (et celles à venir). A chaque fois que ces boîtes se remplissent, je sais que c'est toujours plus d'amour que tu me donnes. Je ne le dis jamais, mais aujourd'hui je l'écris pour toujours : je t'aime maman.

A mon papa, merci de me témoigner ton amour, à ta façon, de me soutenir malgré tout et de vouloir me décrocher la lune si je te le demandais. Comme tu me le dis à chaque fois, ici je te l'écris : je t'aime bien.

A Philippe, Marine, (et pour quand vous serez en mesure de lire et comprendre) Nao et Ryo : je vais enfin pouvoir venir jouer avec vous plus souvent !

A ma famille, et plus particulièrement chú Lộc, dì Bé, Vy-vy et Maëlle, merci pour votre soutien passé, et je le sais, encore à venir.

A Sam, ton soutien depuis les révisions de P1 jusqu'à aujourd'hui a contribué à ce que j'accouche (enfin) de cette thèse. A toutes ces heures au téléphone, ces repas en visio, ces recherches des restos au Japon, ces moments joyeux/tristes/drôles/improbables/créatifs passés et à venir, ce simple mot ne suffit pas, mais commençons par là : merci.

A PH, des bancs de la fac, à la plage du Lavandou, aux rivages martiniquais, jusqu'au trône de l'empereur de Corfou, j'attends nos prochaines aventures avec impatience ! Merci pour ton amitié qui m'est si précieuse, et qui a encore de longues (et glorieuses) années devant elle.

A Clotilde, merci pour toutes ces discussions que j'aurais aimé ne jamais voir s'arrêter, au soutien apporté quand je n'y croyais plus, à ton amitié indéfectible même à l'autre bout du monde.

A Coco, notre amitié est pour moi un doux mélange de rires et d'instant de partage. Malgré le temps, la distance, les obligations, merci d'être un de mes précieux amis.

A Nico, le temps s'écoule inexorablement mais je chéris toujours autant ces années passées ensemble.

A Louise, il y a des amitiés qui se construisent doucement mais perdurent si bien dans le temps. Au rayon de soleil qu'est ta bonne humeur, j'espère qu'il continuera à me réchauffer encore longtemps.

A Louise-Marie, loin des yeux mais toujours près de mon cœur, merci de croire si sincèrement en moi quand je ne le peux pas.

A Clément, malgré le temps et la distance, c'est toujours un bel instant de joie que de se revoir/s'appeler.

A mes belles rencontres d'internes du Vietnam : à ma gynécologue préférée Van, aux pneumologues de choc Van, Ba et Thom, à une des premières médecins de réadaptation vietnamiennes Quynh.

A Romain, il m'est difficile de trouver les mots justes pour exprimer à quel point ton soutien, ton écoute, et ta patience (et tes compétences sur Excel) ont été cruciaux pour que j'arrive à franchir cette douloureuse étape de mon cursus/ma vie. Mais je sais que tu sais. Tout, je dirais. Entre autre, et surtout que je t'aime. Il est temps de réaliser quelques uns de nos plans sur la comète ensemble.

A ceux qui ne sont plus, mais grâce à qui je suis.

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	13
REMERCIEMENTS ET DEDICACES	14
TABLE DES MATIERES	16
ABRÉVIATIONS.....	21
LISTE DES TABLEAUX	23
LISTE DES FIGURES	25
INTRODUCTION	26
Première partie : les Bactéries Hautement Résistantes émergentes	29
I. Définition des Bactéries Hautement Résistantes émergentes.....	30
II. La résistance aux antibiotiques	31
2.1. Définition.....	31
2.2. Cause	31
2.3. Historique	31
2.4. Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	33
2.5. La multi-résistance aux antibiotiques.....	35
III. Epidémiologie actuelle des BHRe	36
3.1. Dans le monde.....	36
3.2. Aux Etats-Unis	37
3.3. En Europe	38
3.4. En France	41
IV. Emergence des BHRe	43
4.1. Emergence des ERG.....	43
4.2. Émergence des EPC	45
V. Facteurs de risque de portage de BHRe.....	46

VI. Prise en charge des patients porteurs de BHRé	48
6.1. Mesures d'hygiène contre les BHRé.....	48
6.1.1. Précautions « standard ».....	48
6.1.2. Précautions complémentaires « contact ».....	51
6.1.3. Unité de cohorting.....	51
6.1.4. Bon usage des antibiotiques	52
6.2. Dépistage des BHRé.....	52
6.2.1. Méthodes de dépistage.....	52
6.2.2. Dépistage des patients à risque à l'admission.....	53
6.2.3. Dépistage des cas contact	54
VII. Enjeux des BHRé.....	55
7.1. Transmission croisée	55
7.2. Enjeu thérapeutique.....	56
7.3. Transfert par les ERG aux SARM de la résistance aux glycopeptides	57
VIII. Les ERG.....	58
8.1. Les entérocoques	58
8.1.1. Caractéristiques.....	58
8.1.2. Phylogénèse	59
8.1.3. Réservoir et transmission	60
8.1.4. Pathogénicité.....	61
8.1.5. Sensibilité des entérocoques aux antibiotiques	63
8.1.6. Les entérocoques.....	65
8.2. Les glycopeptides	66
8.3. Les ERG	68
8.3.1. Mécanismes de résistance	68
8.3.2. Situation épidémiologique des colonisations/infections à ERG	69

IX. Les EPC	70
9.1. Les entérobactéries	70
9.1.1. Caractéristiques.....	70
9.1.2. Phylogénèse	71
9.1.3. Réservoir et transmission	71
9.1.4. Pathogénicité.....	71
9.1.5. Résistances naturelles aux β -lactamines	73
9.1.6. Sensibilité naturelle aux antibiotiques	75
9.2. Les carbapénèmes	76
9.3. Les EPC	77
9.3.1. Mécanismes de résistance	77
9.3.2. Répartition des types de résistance en France.....	81
9.3.3. Situation épidémiologique des colonisations/infections à EPC.....	81
Deuxième partie : Etude	85
I. Objectif.....	86
II. Matériel et méthode.....	86
2.1. Type d'étude	86
2.2. Critères d'inclusion	86
2.3. Critères d'exclusion	86
2.4. Recueil de données	87
2.5. Analyses statistiques	88
2.6. Déclaration	88
III. Résultats.....	89
3.1. Caractéristiques socio-démographiques	89
3.2. Caractéristiques microbiologiques	90
3.3. Comorbidités	93

3.3.1. Antécédents cardio-pulmonaires	93
3.3.2. Antécédents digestifs	94
3.3.3. Insuffisance rénale chronique	95
3.3.4. Antécédents oncologiques	96
3.3.5. Transplantation d'organe	96
3.3.6. Diabète	96
3.3.7. État nutritionnel	97
3.3.8. Immunosuppression	98
3.3.9. Score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge	98
3.4. Comorbidités gériatriques	99
3.5. Caractéristiques de l'hospitalisation avant le séjour en SSRG	102
3.5.1. Caractéristiques du séjour	102
3.5.2. Problématique infectieuse	104
3.5.3. Antibiothérapie avant transfert en SSRG	105
3.5.3.1. Lignes d'antibiotiques	105
3.5.3.2. Durée d'antibiothérapie	106
3.5.3.3. Délai entre la fin de l'antibiothérapie et l'admission en SSRG	107
3.5.3.4. Molécules utilisées avant entrée en SSRG	107
3.5.4. Dispositifs médicaux invasifs	110
3.5.5. Prise d'inhibiteur de la pompe à protons	110
3.6. Première hospitalisation en SSRG	111
3.6.1. Lieu de vie avant et après hospitalisation en SSRG	111
3.6.2. Complications en SSRG	112
3.7. Ré hospitalisations en SSRG suite à un premier séjour	113
3.7.1. Caractéristiques sociodémographiques	113
3.7.2. Caractéristiques microbiologiques	114

3.7.3. Comorbidités gériatriques.....	115
3.7.4. Caractéristiques de l'hospitalisation avant le deuxième séjour en SSRG.....	117
3.7.5. Caractéristiques du second séjour en SSRG.....	121
3.7.6. Caractéristiques des troisième et quatrième hospitalisations en SSRG.....	122
IV. Discussion	124
4.1. Caractéristiques socio-démographiques.....	124
4.2. Caractéristiques microbiologiques et transmissions croisées.....	125
4.3. Comorbidités.....	127
4.4. Caractéristiques du séjour avant transfert en SSRG.....	128
4.5. Antibiothérapie et problématiques infectieuses.....	130
4.6. Dispositifs médicaux invasifs.....	133
4.7. Séjour à l'étranger.....	133
4.8. Complications médicales.....	134
4.9. Lieu de vie avant hospitalisation et devenir.....	134
4.10. Ré hospitalisations.....	135
4.11. Points forts et points faibles.....	136
4.12. Perspectives.....	137
CONCLUSION	139
ANNEXES	142
Annexe 1 : Données recueillies.....	142
Annexe 2 : échelle de Braden.....	144
Annexe 3 : grille AGGIR.....	145
Annexe 4 : Grille d'évaluation de l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne de Katz.....	146
Annexe 5 : score de comorbidités de Charlson pondéré par l'âge.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	148
DECLARATION SUR L'HONNEUR	174

ABRÉVIATIONS

ABRI	<i>Acinetobacter baumannii</i> Résistant à l'Imipénème
ADN	Acide Désoxiribonucléique
ARNr	Acide ribonucléique ribosomique
ARS	Agence Régionale de la Santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BHRe	Bactérie Hautement Résistante émergente
BLSE	Bactérie Productrice de β -lactamases à Spectre Elargi
BMR	Bactérie Multi-Résistante
C1G	Céphalosporine de Première Génération
C3G	Céphalosporine de Troisième Génération
CARB	National Action plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria - Plan d'Action National Contre les Bactéries Résistantes aux Antibiotiques
CHN	Céphalosporinase de Haut Niveau
CCLIN	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNR	Centre National de Référence
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EARS-Net	Réseau de Surveillance Européen des Résistances Antimicrobiennes - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EFSA	European Food Safety Authority – Autorité Européenne de la Sécurité Alimentaire
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EPC	Entérobactérie Productrice de Carbapénèmases
ERG	<i>Enterococcus faecium</i> Résistant aux Glycopeptides
ERL	Entérocoques Résistant au Linézolide
ERVfl	<i>Enterococcus faecalis</i> Résistant à la Vancomycine
FDA	Food and Drug Administration - Administration fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GIR	Groupe Iso-Ressource
GRAS	Generally Recognised As Safe - Généralement Reconnu Comme Sûr
HAS	Haute Autorité de Santé

HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
hvKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> hypervirulent
IMI	Imipenem-hydrolysing β -lactamase
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMP	active against imipenem/imipenemase
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MBL	Métallo- β -Lactamase
MLST	MultiLocus Sequencing Typing
MMSE	Mini Mental State Examination
NDM	New-Delhi-métallo- β -lactamase
NMC-A	Not Metalloenzyme Carbapenemase
OXA	Oxacillinase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCC	Précautions Complémentaires « Contact »
PCR	Polymérase Chain Reaction
PLP	Protéines de Liaison des Pénicillines
PS	Précautions Standard
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SIN	Signalement externe des Infections Nosocomiales
SME	<i>Serratia marcescens</i> Enzyme
SMTI	Soins Médico-Techniques Importants
SSRG	Soins de Suite et Réadaptation Gériatrique
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation - Valve aortique par voie percutanée
USLD	Unité de Soins Longue Durée
VIM	Verona integron–encoded metallo- β -lactamase
XDR	Extensively Drug Resistant bacteria

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Développement des résistances après commercialisation de nouveaux antibiotiques, antifongique inclus (14)	32
Tableau 2. Nombre total d'isolats invasifs testés (N) et pourcentage d'isolats présentant un phénotype de BMR (%) dans l'Union Européenne (UE) / Espace Economique Européen (EEE), par espèce bactérienne et groupe/agent antimicrobien, moyenne UE/EEE pondérée en fonction de la population, 2016-2020 (26) .	40
Tableau 3. Caractéristiques socio-démographiques de la population	89
Tableau 4. Colonisation par type de BHRe	90
Tableau 5. Colonisation concomitante à ERG et autres entérocoques.....	92
Tableau 6. Colonisation à BMR associée à la colonisation à BHRe	92
Tableau 7. Antécédents cardio-vasculaires	93
Tableau 8. Antécédents pulmonaires.....	93
Tableau 9. Antécédents entérologiques.....	94
Tableau 10. Antécédents hépato-bilio-pancréatiques.....	94
Tableau 11. Antécédents chirurgicaux digestifs.....	95
Tableau 12. Insuffisance rénale chronique chez les patients porteurs de BHRe	95
Tableau 13. Antécédent de diabète	96
Tableau 14. Albuminémie.....	97
Tableau 15. Indice de masse corporelle (IMC)	97
Tableau 16. Facteurs d'immunodépression	98
Tableau 17. GIR et échelle des ADL de Katz à l'entrée et à la sortie de séjour en SSRG.....	99
Tableau 18. Incontinence urinaire et/ou fécale	100
Tableau 19. Evaluation du risque d'escarre selon l'échelle de Braden	100
Tableau 20. Score MMSE.....	100
Tableau 21. Antécédents de démence	101
Tableau 22. Durée et nombre de séjours	102
Tableau 23. Motifs d'hospitalisation	102

Tableau 24. Caractéristiques des services d'hospitalisation avant transfert en SSR.....	103
Tableau 25. Pathologies infectieuses avant le séjour en SSRG.....	104
Tableau 26. Lignes d'antibiotiques.....	105
Tableau 27. Durée d'antibiothérapie	106
Tableau 28. Molécules anti-infectieuses utilisées avant l'entrée en SSRG.....	107
Tableau 29. Dispositifs médicaux invasifs mis en place avant l'entrée en SSRG.....	110
Tableau 30. Lieu de vie avant et après hospitalisation en SSRG.....	111
Tableau 31. Complications médicales en SSRG	112
Tableau 32. Transmission de BHRé en SSRG.....	112
Tableau 33. Infections à BHRé en SSRG.....	113
Tableau 34. Caractéristiques sociodémographiques des patients hospitalisés plus d'une fois en SSRG.....	113
Tableau 35. Séjours en SSRG	114
Tableau 36. Caractéristiques microbiologiques des BHRé de patients ré hospitalisés en SSRG	114
Tableau 37. Colonisation à BMR associée à la colonisation à BHRé lors de la seconde hospitalisation	115
Tableau 38. GIR et échelle des ADL de Katz à l'entrée et à la sortie du 2 ^{ème} séjour en SSRG	115
Tableau 39. Incontinence urinaire et/ou fécale lors du 2 ^{ème} séjour en SSRG.....	116
Tableau 40. Evaluation du risque d'escarre selon l'échelle de Braden lors du 2 ^{ème} séjour en SSRG	116
Tableau 41. Durée de séjour hospitalier avant le 2 ^{ème} séjour en SSRG et durée du 2 ^{ème} séjour en SSRG	117
Tableau 42. Motifs d'hospitalisation avant le 2 ^{ème} séjour en SSRG	117
Tableau 43. Services d'hospitalisation avant le 2 ^{ème} séjour en SSRG.....	118
Tableau 44. Pathologies infectieuses avant le 2 ^{ème} séjour en SSRG	118
Tableau 45. Lignes d'antibiotiques avant la 2 ^{ème} hospitalisation en SSRG	119
Tableau 46. Durée d'antibiothérapie	119
Tableau 47. Antibiotiques utilisés avant la 2 ^{ème} hospitalisation en SSRG	120
Tableau 48. Dispositifs médicaux invasifs mis en place avant la 2 ^{ème} hospitalisation en SSRG	121
Tableau 49. Lieu de vie avant et après la 2 ^{ème} hospitalisation en SSRG.....	121
Tableau 50. Complications lors de la 2 ^{ème} hospitalisation en SSRG.....	122

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Engrenage : de la surconsommation d'antibiotique à l'impasse thérapeutique	33
Figure 2. <i>E. faecium</i> : pourcentage d'isolats invasifs résistants à la vancomycine, par pays/espace, région européenne de l'OMS, 2020	39
Figure 3. <i>K. pneumoniae</i> : pourcentage d'isolats invasifs résistants aux carbapénèmes, par pays/espace, région européenne de l'OMS, 2020	40
Figure 4. Distribution mensuelle des signalements enregistrés via e-SIN, part des SIN BHRé et COVID-19 nosocomiaux parmi l'ensemble des SIN en France, en 2020	43
Figure 5. Pyramide des âges de la population.....	90

INTRODUCTION

L'antibiorésistance est un problème mondial de santé publique qui bouleverse les pratiques de la médecine moderne. L'avènement des antibiotiques a rapidement été suivi par le constat de l'existence de résistance des germes à ces molécules. L'antibiorésistance touche aussi bien les bactéries pathogènes que les bactéries commensales et cette résistance aux antibiotiques peut se transmettre à d'autres espèces, contribuant à la diffusion de ce phénomène.

Aujourd'hui, les découvertes de nouvelles molécules antimicrobiennes sont de plus en plus rares, alors que celles de nouveaux mécanismes d'antibiorésistance se font toujours plus nombreuses. L'augmentation de la proportion des bactéries multi-résistantes ajoutée à l'émergence de nouvelles bactéries multi-résistantes peut mener à des impasses thérapeutiques si aucune mesure n'est prise pour endiguer ce problème, que ce soit à un niveau régional ou à l'échelle mondiale.

En France, l'antibiorésistance était à l'origine de 5543 décès par an en 2015 et 124 806 patients développaient une infection liée à une bactérie résistante cette même année (1) (2). Le nombre de décès attribuables à l'antibiorésistance dans le monde en 2019 était estimé à près de 1,3 millions (1) (3). Dans les scénarios pessimistes où aucune action n'aura été tentée contre les bactéries multi-résistantes, il est estimé qu'en 2050, elles seraient responsables de 10 millions de morts par an dans le monde, avec un coût économique global de 100 trillions de dollars (4).

Les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) sont des bactéries commensales du tube digestif qui sont résistantes à de nombreux antibiotiques, qui peuvent transférer leurs mécanismes de résistance aux antibiotiques à d'autres bactéries et dont le potentiel de diffusion est important (5).

Les BHRe comportent les *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides (ERG) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).

En France, la prévalence des infections à BHRe est faible mais le nombre de colonisations digestives et de portage sain, augmente. La diffusion reste sporadique ou épidémique limitée, contrairement aux Etats Unis où ERG et EPC sont endémiques sur tout le territoire avec un nombre d'infections important.

La maîtrise de la diffusion des BHRe est un enjeu majeur de santé publique et fait l'objet de recommandations dans le but de limiter la transmission croisée et donc leur diffusion. Si le nombre des porteurs de BHRe augmente, le nombre d'infections dues à ces germes augmentera également, avec un risque de morbi-mortalité important, le nombre d'antibiotiques restant actifs sur ces germes étant limité. Il existe un autre danger concernant les ERG : la possibilité de transfert d'un gène de résistance aux glycopeptides d'un ERG à un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), aboutissant à une impasse thérapeutique mais avec une bactérie beaucoup plus souvent pathogène que l'ERG.

Les principaux facteurs de risque d'acquisition d'EPC sont une durée d'hospitalisation supérieure à 20 jours, une hospitalisation dans l'année précédente, une antibiothérapie prolongée au-delà de 10 jours et une hospitalisation dans un pays à risque dans les 3 mois précédents (6).

Les facteurs de risque d'acquisition d'ERG sont bien décrits dans la littérature : la pression de sélection des antibiotiques, l'insuffisance rénale et l'hémodialyse, la transplantation d'organe, l'hospitalisation dans des services à risque comme l'onco-hématologie ou la réanimation, la présence de cathéters centraux, les durées longues d'hospitalisation et le grand âge en sont les principaux (7) (8).

Or, la population mondiale est vieillissante. Rien qu'en Europe, il est prédit qu'en 2050, la part des personnes de 65 ans et plus avoisinerait les 28,5% de la population (9). Il nous a

donc paru pertinent de nous intéresser à une population âgée porteuse de BHRe et à ses particularités.

Dans la première partie de ce travail, nous ferons un rappel sur les généralités d'ordre fondamental concernant les BHRe et l'antibiorésistance.

Dans un second temps, nous exposerons la méthodologie de notre étude dont l'objectif est de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de patients porteurs de BHRe hospitalisés en service de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique (SSRG) dans une unité de cohorting.

Nous exposerons ensuite nos résultats et les discuterons en montrant leurs limites et essayerons d'évoquer différentes perspectives.

Première partie :
les Bactéries Hautement
Résistantes émergentes

I. Définition des Bactéries Hautement Résistantes émergentes

D'après le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de juillet 2013, les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) sont définies comme étant des bactéries commensales du tube digestif présentant une résistance à de nombreux antibiotiques, dont les mécanismes de résistance aux antibiotiques sont transférables entre bactéries et à fort potentiel de diffusion aussi bien à l'hôpital qu'en ville (5).

Le caractère « émergent » est défini selon l'épidémiologie actuelle en France : en effet, on n'observe que des cas sporadiques ou des cas groupés limités sur le territoire.

Ainsi, sont considérés comme étant des BHRe :

- parmi les bacilles à Gram négatif, les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC),
- parmi les cocci à Gram positif, les *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides (ERG).

Ne sont pas considérés comme des BHRe les saprophytes non commensaux du tube digestif que sont *Acinobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants aux antibiotiques, les autres bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans produire de carbapénémases, les bactéries multi-résistantes (BMR) aux antibiotiques comme les *Staphylococcus Aureus* Résistants à la Méricilline (SARM) et les entérobactéries productrices de Beta-Lactamases à Spectre Elargi (BLSE). Enfin, les ERG étant des *Enterococcus faecium*, les *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides sont classés parmi les BMR et non parmi les BHRe (5).

Au niveau international, l'équivalent du terme Bactéries Hautement Résistantes (BHR) est « Extensively Drug Resistant bacteria » (XDR). Ces bactéries XDR sont définies comme étant des bactéries sensibles à seulement 1 ou 2 classes d'antibiotiques. Sont donc incluses dans les XDR les EPC et toutes les autres bactéries à Gram négatif produisant des carbapénémases, comme *A. baumannii* et *P. aeruginosa* (10). Mais il s'agit là d'une définition

purement microbiologique qui ne tient pas compte des caractéristiques écologiques des espèces ni de leur caractère émergent ou non.

II. La résistance aux antibiotiques

2.1. Définition

La résistance aux antibiotiques se définit par l'inefficacité du traitement antibiotique administré sur l'infection bactérienne ciblée (3).

2.2. Cause

La résistance aux antibiotiques, hors résistance naturelle, est due à la surconsommation d'antibiotiques chez l'homme ou l'animal, créant une « pression de sélection » favorisant ainsi la dissémination de souches bactériennes toujours plus résistantes aux traitements découverts par l'homme (11).

Actuellement, les maladies infectieuses représentent 2 % des causes de mortalité, si la résistance aux antibiotiques continue à progresser, les maladies infectieuses pourraient redevenir une des premières causes de mortalité d'ici 2050 (4).

2.3. Historique

Dès le début de l'utilisation des antibiotiques, des souches résistantes à ces molécules sont apparues. Par exemple, la pénicilline a été découverte en 1928 par Alexander Flemming (12), la première résistance à la pénicilline s'est développée en 1942 (13).

Tableau 1. Développement des résistances après commercialisation de nouveaux antibiotiques, antifongique inclus (14)

Antibiotique	Année de commercialisation	Bactérie résistante identifiée	Découverte
Pénicilline	1941	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la pénicilline	1942
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline	1967
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i> producteur de pénicillinase	1976
Vancomycine	1958	<i>E. faecium</i> résistant à la vancomycine médié par plasmide	1988
		<i>S. aureus</i> résistant à la vancomycine	2002
Amphotéricine B	1959	<i>Candida auris</i> résistant à l'amphotéricine B	2016
Méthicilline	1960	<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline	1960
Céphalosporine à spectre étendu	1980 (céfotaxime)	<i>E. coli</i> producteur de bêta-lactamase à spectre étendu	1983
Azithromycine B	1980	<i>N. gonorrhoeae</i> résistant à l'azithromycine	2011
Imipénème	1985	<i>Klebsiella pneumoniae</i> producteur de carbapénémase	1996
Ciprofloxacine	1987	<i>N. gonorrhoeae</i> résistant à la ciprofloxacine	2007
Fluconazole	1987	<i>Candida</i> résistant au fluconazole	1988
Caspofungine	2001	<i>Candida</i> résistant à la caspofungine	2004
Daptomycine	2003	<i>S. aureus</i> résistant à la daptomycine et la méthicilline	2004
Ceftazidime-Avibactame	2015	<i>K. pneumoniae</i> producteur de carbapénémase résistant à la ceftazidime-avibactam	2015

La première souche d'*Enterococcus faecium* résistante aux glycopeptides a été décrite en France en 1987, suite à l'utilisation d'avoparcine, un glycopeptide analogue à la vancomycine, comme promoteur de croissance animalier dans l'industrie agro-alimentaire entre 1975 et 1997 (15). Cette souche a colonisé l'homme via la chaîne alimentaire et l'administration de glycopeptides a potentialisé son émergence et sa dispersion (16).

Les premières épidémies hospitalières à ERG en France se sont déclarées en 2004 (17).

Ainsi, la résistance aux antibiotiques s'est développée progressivement, toutes les bactéries pathogènes sont actuellement concernées. Peu de nouvelles molécules sont développées et cela risque d'aboutir à une impasse thérapeutique pour traiter certaines infections (3).

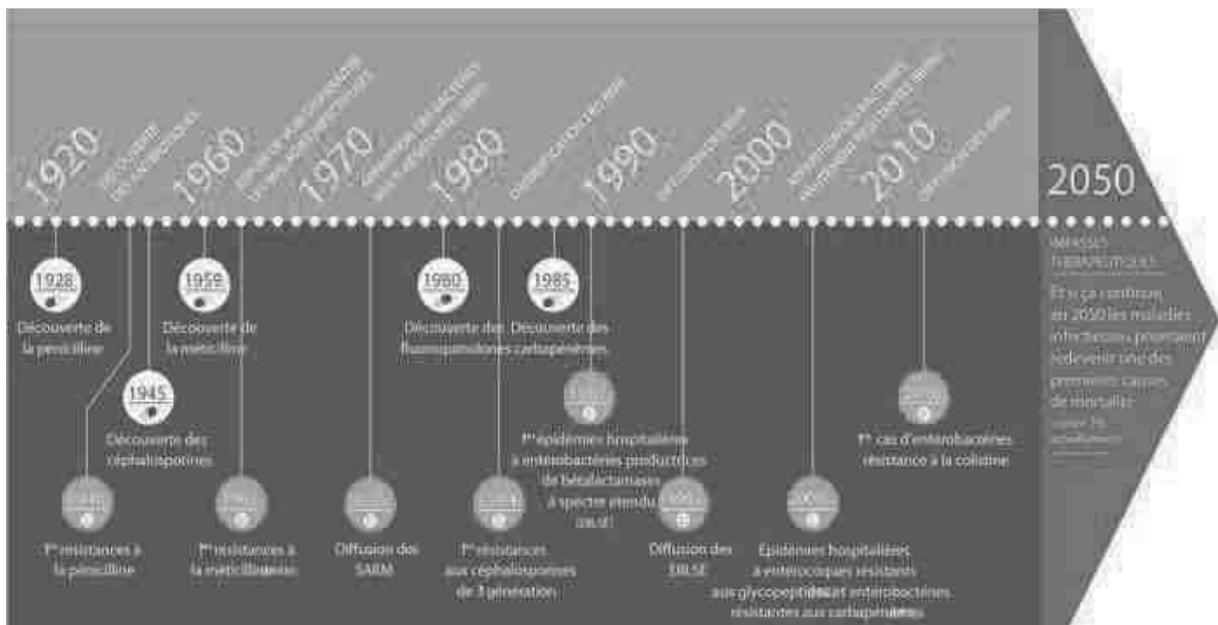


Figure 1. Engrenage : de la surconsommation d'antibiotique à l'impasse thérapeutique (5)

2.4. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques développés par les bactéries sont variés et ciblent les différentes étapes de l'action des antibiotiques (18) :

- en inhibant la pénétration de l'antibiotique ;
- en augmentant l'excrétion de l'antibiotique ;
- en modifiant les cibles des antibiotiques ;
- ou en inactivant l'antibiotique par la synthèse d'enzymes, ce dernier mécanisme étant le plus répandu (19).

Les résistances aux antibiotiques peuvent être naturelles ou acquises.

Les résistances naturelles caractérisent les bactéries à l'état sauvage et sont présentes chez toutes les bactéries d'une même espèce, leur conférant une certaine tolérance voire une insensibilité totale à un antibiotique ou à une classe d'antibiotiques.

Les résistances acquises sont présentes au sein de souches d'une espèce naturellement sensible à l'antibiotique mais qui ont acquis des mécanismes de résistance à cet antibiotique. Elles peuvent se développer de manière verticale, par phénomènes de mutations génétiques chromosomiques, ou de manière horizontale, par transmission entre bactéries de gènes de résistances exogènes, transportés par des éléments génétiques mobiles appelés plasmides (20).

Les résistances chromosomiques portent en général sur un antibiotique ou une famille d'antibiotiques.

Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques à la fois (21), voire même plusieurs familles d'antibiotiques. Ce mécanisme d'acquisition de résistance par transfert génétique est le plus répandu et représente 80% des résistances acquises (11).

Ces transferts de mécanismes de résistance peuvent se produire au sein de souches de la même espèce ou d'une espèce à l'autre. Il faut noter que l'accumulation de mécanismes de résistance chez une même souche bactérienne peut aboutir à une impasse thérapeutique (22).

Le développement de ces résistances est favorisé par différents facteurs dont l'un des principaux est l'utilisation d'antibiotiques, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire : responsable d'une pression de sélection sur les bactéries, elle favorise l'émergence et la sélection de résistances (23). L'utilisation d'antibiotiques à l'hôpital est l'un des plus grands vecteurs de l'émergence de BMR responsables d'infections nosocomiales. En outre, une mauvaise prévention des infections et un non-respect des précautions d'hygiène hospitalière favorisent leur dissémination, par transmission interhumaine, mais également entre l'homme et l'animal ou via l'environnement (24).

2.5. La multi-résistance aux antibiotiques

Ce terme désigne une bactérie qui, du fait de l'accumulation de résistances naturelles ou acquises, n'est plus sensible qu'à un nombre limité d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique (25). Ce terme s'emploie pour une bactérie qui pose un problème de ressource thérapeutique.

La multi-résistance concerne aussi bien des espèces impliquées dans les infections acquises à l'hôpital comme *Staphylococcus aureus* que des espèces bactériennes responsables d'infections communautaires comme *Streptococcus pneumoniae* (26).

La multi-résistance représente un enjeu majeur de santé publique.

Pour réduire l'émergence et la diffusion des BMR, il est indispensable d'adopter des règles de bon usage des antibiotiques (utilisation de la molécule adaptée au pathogène et à la pathologie, à posologie et durée optimales) (27), et d'utilisation judicieuse des antibiotiques, en adoptant des stratégies d'épargne de certains antibiotiques de dernier recours tels que les carbapénèmes, notamment en traitement probabiliste (28) (3).

III. Epidémiologie actuelle des BHR

3.1. Dans le monde

L'antibiorésistance est une menace mondiale et un véritable problème de santé publique avec un impact sur la santé et un impact économique non négligeable.

Des efforts ont été faits au niveau international depuis le début des années 2000 par les autorités de santé publique pour la surveillance et la mise en place de recommandations pour la lutte contre les BMR.

En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adopte le Plan d'Action Mondial contre les résistances aux Antimicrobiens (Global Action Plan to tackle Antimicrobial Multi-resistance) (29). La même année est initié le Système Mondial de Surveillance de la Résistance et de l'Utilisation des Antimicrobiens, dont le but est de « promouvoir les systèmes de surveillance nationaux et l'adoption de normes mondiales harmonisées ; estimer l'étendue et le poids de la résistance aux antimicrobiens à l'échelle mondiale en utilisant des indicateurs précis ; analyser et communiquer régulièrement les données mondiales sur la résistance aux antimicrobiens ; détecter les résistances émergentes et leur propagation internationale ; fournir les informations nécessaires à la mise en œuvre de programmes ciblés de prévention et d'intervention et évaluer les effets de ces interventions » (30). En 2017, l'OMS publie la première liste d'agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques, soit 12 familles de bactéries, afin de promouvoir un travail de « recherche et développement » de nouveaux traitements contre celles-ci (31). Au sein de cette liste, sont réunies sous l'acronyme ESKAPE 6 bactéries (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.*). Les ERG sont considérés comme relevant d'une priorité élevée et les EPC comme relevant d'une priorité critique pour la recherche et le développement de nouvelles molécules antibiotiques.

3.2. Aux Etats-Unis

La situation aux Etats-Unis est assez différente du reste du monde. L'absence d'efficacité à contrôler la transmission des BHRé, par exemple du fait de la disparité d'application des recommandations d'hygiène entre les établissements de soins (32), a entraîné leur diffusion à travers le territoire nord-américain (33). De plus, l'incidence des infections à BHRé est plus forte aux Etats Unis qu'en Europe.

Aux Etats-Unis, environ 30 % des infections associées aux soins à entérocoques sont causées par des ERG, soit un des plus fort taux d'incidence au niveau mondial. Depuis la mise en place d'un plan d'action national contre les bactéries résistantes aux antibiotiques en 2015 (*National Action Plan for Combating Antibiotic Resistant Bacteria (CARB)*), une baisse du nombre d'infections à ERG a été observée, passant de 84 800 par an en 2012 à 54 500 par an en 2017 (14). Cinq mille quatre cents décès ont été causés par une infection à ERG en 2017, soit près de 10 % des patients infectés (14). En 2018, le nombre d'infections à ERG continuait de diminuer avec 46 800 cas avant une discrète hausse en 2019 (47 000 cas) (34).

Enfin, en 2020, les ERG ont été à l'origine de 50 300 cas d'infections et 5000 décès (34).

Depuis la mise en place du CARB, le taux d'incidence des décès par infection dues aux BMR et XDR a diminué de 18 % en général et de près de 30% dans les hôpitaux (14).

L'émergence des EPC a été reconnue comme une problématique majeure de santé publique nécessitant des actions de prévention et de contrôle urgentes. En 2017, on estimait à 13 100 le nombre d'infections à EPC, chiffre en augmentation par rapport à 2012 (11 800 par an) (14). En 2017, le nombre de décès attribuables aux infections à EPC était de 1100 (23). En 2018, on assistait à une baisse du nombre d'infections à EPC (10 300) avant une légère remontée en 2019 (11 900) (34).

Il est à noter que la pandémie de COVID-19 a entraîné une augmentation de la consommation en antibiotiques (80 % des patients hospitalisés pour une infection à

COVID-19 ont reçu une antibiothérapie en 2020), des difficultés à suivre les recommandations de prévention et de prise en charge des infections et une augmentation des infections nosocomiales causées par des germes multi-résistants dans les hôpitaux américains (34). Ainsi, les infections à BMR à l'hôpital aux Etats-Unis ont augmenté de 15 % entre 2019 et 2020. Les infections à ERG ont augmenté de 14% (passant de 16 500 à 17 800) et celles dues aux EPC de 35 % par rapport à 2019 (passant de 3400 à 4300) (34).

3.3. En Europe

En Europe, le Réseau de Surveillance Européen des Résistances Antimicrobiennes (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)), en collaboration avec le Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des maladies (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)) et l'OMS travaillent ensemble afin d'organiser la surveillance et d'établir les meilleures pratiques pour le contrôle des BMR (35) (26).

D'après Cassini et al., avec les données collectées par l'EARS-Net, il est estimé pour l'année 2015, qu'il y a eu 671 689 infections par BMR dont 63,5 % seraient associées aux soins, et que 33 110 décès seraient attribuables aux BMR (2).

Cependant, il existe de grandes disparités au sein même de l'Europe. En 2020, la France a fait partie des 7 pays sur les 38 communiquant des données sur la surveillance des ERG à constater moins de 1 % d'isolats invasifs à ERG. Treize pays ont signalé un pourcentage supérieur ou égal à 25 %, dont 4 un pourcentage supérieur à 50 % (Serbie, Lituanie, Macédoine du nord et Bosnie Herzégovine) (26). Il n'existe pas de gradient géographique décelable dans la répartition des ERG en Europe (26).



Figure 2. *E. faecium* : pourcentage d'isolats invasifs résistants à la vancomycine, par pays/espace, région européenne de l'OMS, 2020 (17)

Concernant les EPC, en 2020, la résistance aux carbapénèmes était plus fréquemment développée par *K. pneumoniae* que par *E. coli*. Les pays d'Europe de l'ouest, dont la France, et du nord (soit 16 pays sur les 41 surveillés) ont déclaré retrouver moins de 1 % de souches d'infections invasives résistantes. Douze pays avaient un taux supérieur à 25 % (dont l'Italie et la Turquie) et 6 d'entre eux signalaient des taux supérieurs à 50 % (dont la Grèce, la Russie et l'Ukraine). Il est constaté un gradient est-ouest pour la répartition des cas d'EPC.



Figure 3. *K. pneumoniae* : pourcentage d'isolats invasifs résistants aux carbapénèmes, par pays/espace, région européenne de l'OMS, 2020 (17)

Tableau 2. Nombre total d'isolats invasifs testés (N) et pourcentage d'isolats présentant un phénotype de BMR (%) dans l'Union Européenne (UE) / Espace Economique Européen (EEE), par espèce bactérienne et groupe/agent antimicrobien, moyenne UE/EEE pondérée en fonction de la population, 2016-2020 (26)

Bactérie	2016		2018		2020		Minimum – Maximum pourcentage ^a
	N	%	N	%	N	%	
<i>K. pneumoniae</i> résistant aux carbapénèmes	30 309	7,4	38 140	7,5	39 006	10	0,0 - 66,3
<i>E. coli</i> résistant aux carbapénèmes	122 437	0,1	151 457	0,1	134 032	0,2	0,0 - 0,8
<i>E. faecium</i> résistant aux glycopeptides	12 511	12,3	15 992	17,3	18 151	16,8	0,0 - 56,6

^aPourcentage national de résistance antimicrobienne le plus faible et le plus élevé parmi les pays de l'UE/EEE déclarants (n = 29).

3.4. En France

En France, depuis la première épidémie d'ERG en 2004, des épidémies sporadiques se sont déclarées sur tout le territoire (17). Depuis 2012, le nombre de signalements de cas d'EPC ou d'ERG (colonisation et/ou cas d'infection) est en augmentation constante. Ceci s'explique par l'émergence de ces bactéries, mais aussi par une plus grande sensibilisation à cette problématique des professionnels de santé quant à leur détection. Depuis 2001, à la suite du décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 (36), les établissements de santé ont l'obligation d'adresser un signalement externe des infections nosocomiales (SIN) à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et au Centre de Coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin). Selon ce décret, les SIN concernent :

- « des infections nosocomiales ayant un caractère rare ou particulier du fait de la nature ou des caractéristiques de l'agent pathogène en cause, ou de son profil de résistance aux anti-infectieux, de la localisation de l'infection, de l'utilisation d'un dispositif médical, ou de procédures ou pratiques pouvant exposer ou avoir exposé, lors d'un acte invasif, d'autres personnes au même risque infectieux ;
- tout décès lié à une infection nosocomiale ;
- les infections nosocomiales suspectes d'être causées par un germe présent dans l'eau ou dans l'air environnant ;
- les maladies devant faire l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en application de l'article R. 11-2 et dont l'origine nosocomiale peut être suspectée. »

En 2012, l'application « e-SIN » est mise en place afin de dématérialiser les SIN et d'améliorer les modalités de gestion de ces signalements par les acteurs de soins. En 2017, une fiche dédiée BHRé est créée dans e-SIN et permet ainsi de distinguer les signalements liés aux EPC et aux ERG (37).

Ainsi, entre juillet 2001 et juin 2015, 17 743 SIN ont été transmis, dont 1 440 (8,1 %) impliquaient des ERG (38).

Alors qu'en 2012, 115 SIN ERG avaient été effectués, soit 7 % de l'ensemble des signalements, on note une augmentation constante au cours des années, avec en 2019, 359 SIN ERG, soit 10 % de l'ensemble des SIN.

Pour ce qui est des EPC, 2 385 épisodes d'un à plusieurs cas regroupés d'infections ou de colonisations ont été recensés entre 2004 et 2015 par Santé Publique France (39).

En 2012, 248 SIN EPC ont été recensés, soit 16 % des SIN cette année-là, contre 1808 SIN en 2019, soit 56 % de l'ensemble des SIN.

Cependant, l'année 2020 est marquée par une nette diminution des SIN BHRe, représentant seulement 30 % des SIN cette année-là, contre environ 60% des SIN en 2019, soit 196 SIN ERG et 1352 SIN EPC en 2020. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette diminution (40) :

- une possible diminution des transmissions de BHRe du fait des mesures d'hygiène et de prévention renforcées mises en place pour la pandémie à COVID-19 ;
- une diminution des échanges avec l'étranger ;
- une diminution des dépistages autour des cas ;
- une moindre déclaration des signalements BHRe au profit des signalements COVID-19, devant la charge de travail conséquente dans les établissements de santé et la nécessité de prioriser les efforts de prévention et de contrôle de la pandémie à COVID-19.

Il a donc été constaté qu'en 2020, le nombre de SIN BHRe semblait évoluer de façon inverse au nombre de SIN COVID-19 (Figure 4). Cependant, même si le nombre de cas secondaires d'EPC parmi les SIN EPC est resté stable entre 2019 (21 %) et 2020 (20 %), on a remarqué que la proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas d'ERG était en nette augmentation entre 2019 et 2020 (32 % contre 40 %) (40). Malgré cette diminution des SIN BHRe, il est légitime de se poser la question d'une diffusion des ERG à bas bruit au sein de la population accueillie en établissement de soins en 2020.

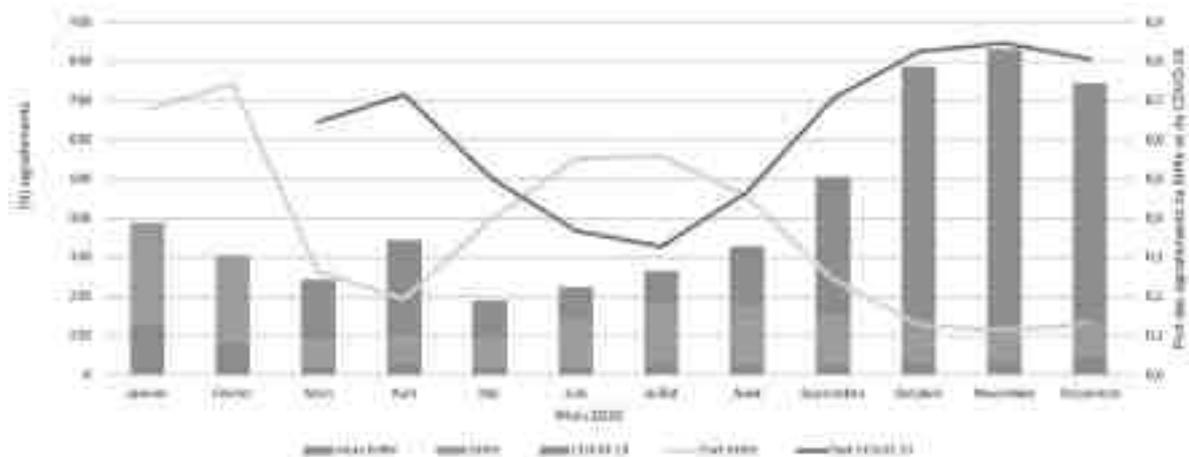


Figure 4. Distribution mensuelle des signalements enregistrés via e-SIN, part des SIN BHRé et COVID-19 nosocomiaux parmi l'ensemble des SIN en France, en 2020 (40)

Enfin, il faut noter que l'Alsace est une région exposée aux épidémies à ERG car elle est proche de l'Allemagne où 22,3 % des *Enterococcus faecium* sont résistants à la vancomycine (26).

IV. Emergence des BHRé

4.1. Emergence des ERG

En Europe, un lien de causalité a été identifié entre l'apparition des premières souches d'*Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides en 1987 et l'utilisation d'avoparcine, un glycopeptide analogue à la vancomycine, dans l'industrie agro-alimentaire entre 1975 et 1997 (15). Le premier réservoir européen d'ERG était alors animalier et a colonisé l'homme via la chaîne alimentaire. L'utilisation de glycopeptides a potentialisé son émergence et sa dispersion (16). La première épidémie européenne est déclarée dans le service de néphrologie d'un hôpital londonien, à partir de 1986 et jusqu'en 1988, au sein d'un groupe de patients présentant tous une insuffisance rénale terminale ; dès lors que l'utilisation de

vancomycine a été considérablement restreinte dans ce groupe de patients, la fréquence d'isolement d'ERG a diminué (41).

La première épidémie hospitalière à ERG en France a été décrite en 2004 (17,42).

Aux Etats-Unis, l'émergence des ERG n'est pas en rapport avec l'utilisation d'avoparcine, en effet, son utilisation dans l'industrie agro-alimentaire n'a jamais été approuvée contrairement à l'Europe (42). Au début des années 1980, l'utilisation de la vancomycine a pourtant également augmenté dramatiquement, pour deux raisons (43) (44). La première était l'avènement de la colite pseudomembraneuse. Avant sa commercialisation, la vancomycine avait été utilisée pour traiter la « colite micrococcique post-opératoire » (45). La réponse à la vancomycine était excellente et la vancomycine avait été retenue pour traiter cette pathologie aussi appelée « iléocolite staphylococcique aiguë ». Bien que *Clostridium difficile* soit le premier agent responsable des colites pseudomembraneuses, *S. aureus* peut également être incriminé dans ces pathologies. La vancomycine étant active sur ces deux bactéries, elle était alors le médicament de première intention dans le traitement des colites pseudomembraneuses.

La 2^{ème} raison pour laquelle l'utilisation de la vancomycine s'était répandue au début des années 1980 aux Etats-Unis était l'émergence d'infections à SARM puis à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. La vancomycine est l'antibiotique de choix pour traiter les SARM et, associée à une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G), elle constituait le traitement initial empirique des méningites suspectées d'être à pneumocoques (44). Cette consommation importante de vancomycine est en partie responsable de l'émergence des ERG aux Etats-Unis.

Suite aux épidémies à ERG, un programme de surveillance avait été mis en place à New-York. Ainsi, entre septembre 1989 et octobre 1991, 361 patients porteurs d'ERG avaient été identifiés dans 38 hôpitaux différents (46). Dans les hôpitaux américains, la proportion d'infections nosocomiales à *Enterococcus* sp. résistants à la vancomycine a rapidement

augmenté, passant de 0,3 % en 1989 à 7,9 % en 1993 (47). Actuellement, environ 1/3 des infections associées aux soins à entérocoques sont dues à des ERG (14). Les ERG se sont propagés via l'hôpital, par transmission croisée par les soignants, les patients (48) et l'environnement hospitalier (49).

Les ERG ont donc d'abord émergé sous la pression de sélection par les glycopeptides, puis la transmission croisée manuportée a permis la dissémination des souches les plus adaptées, les antibiotiques favorisant l'implantation et la colonisation chez un patient porteur.

4.2. Émergence des EPC

Les entérobactéries comme *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* sont fréquemment retrouvées en tant qu'agent pathogène lors d'infections, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales. Les β -lactamines sont une classe d'antibiotiques largement utilisés contre les entérobactéries, notamment les céphalosporines. Depuis les années 2000, la dissémination majeure d'entérobactéries productrices de BLSE résistantes, entre autre, aux C3G, a mené à l'utilisation en première intention des carbapénèmes dans le traitement des infections sévères à entérobactéries productrices de BLSE (50). Cette pression de sélection exercée par l'augmentation de la consommation de carbapénèmes a entraîné l'émergence des EPC. Le HCSP précise dans ses « Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination » de 2010, que l'utilisation des carbapénèmes est « une « fausse bonne solution » – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif) » (51).

La dispersion des EPC à travers le monde peut s'expliquer par la combinaison entre la facilité des transmissions croisées d'EPC et l'ultra-mobilité humaine par transport aérien et par les flux migratoires sanitaires (52) (53).

Les entérobactéries font, en général, partie de la flore commensale humaine et animale. Les EPC sont facilement transportées par des porteurs sains. En cas de diarrhées, suite à l'administration d'antibiotiques par exemple, la contamination de l'environnement par les EPC est facile et les transmissions croisées facilitent leur dissémination (52,54,55) notamment lors du non-respect des mesures d'hygiène des mains. La mission SPARES a mené l'audit « Eva-BHRe » 2020-2021, destiné aux établissements de santé français ayant hospitalisé un patient porteur de BHRe dans les 6 mois, leur permettant d'évaluer leur maîtrise de la transmission croisée de BHRe (56). Il a été constaté que, sur 132 établissements de santé participants, l'hygiène des mains était maîtrisée dans seulement 40 % d'entre eux (56).

En France, entre 2004 et 2015, 2385 épisodes d'un à plusieurs cas regroupés d'infections ou de colonisations à EPC ont été recensés par Santé Publique France. Parmi ceux-ci, 1131 (47 %) de ces épisodes avaient un lien avec l'étranger (rapatriement sanitaire direct, hospitalisation à l'étranger dans les semaines précédant celle en France ou voyage à l'étranger) (39).

En 2008, le premier cas de *K. pneumoniae* porteur de carbapénèmase NDM-1 a été identifié en Suède, chez un patient ayant été hospitalisé en Inde (57). Une surveillance européenne a été conduite entre 2008 et 2010, retrouvant 77 cas de portage d'entérobactéries NDM-1, dont 51 cas avec un antécédent de voyage à l'étranger (58).

V. Facteurs de risque de portage de BHRe

Les facteurs de risque de colonisation par une BHRe ont été recherchés dans de nombreuses études. Ils sont multiples.

Concernant les ERG, parmi les facteurs liés aux soins, l'administration d'antibiotiques avant détection de colonisation est le facteur de risque le plus souvent retrouvé (6,59,60), tout comme une hospitalisation durant l'année précédant la découverte d'un ERG ou une longue durée d'hospitalisation (61) (62). Il est retrouvé que le risque de colonisation est plus important chez les patients ayant bénéficié de soins invasifs tels qu'une ventilation mécanique (63), la pose d'un cathéter veineux central (64) ou d'une sonde urinaire (65).

Certains facteurs liés à l'hôte ont une influence, comme le fait d'être immunodéprimé de par une pathologie (66) ou la prise de traitements entraînant une immunosuppression comme une chimiothérapie ou un traitement antirejet dans le cadre d'une greffe d'organe (67). Le diabète, l'insuffisance rénale et l'hémodialyse sont également des facteurs de risque de portage d'ERG (68). L'âge avancé (69) (70) et le fait de vivre en établissement de soins de longue durée (71) (72) ont aussi été décrits comme facteurs de risque.

Par ailleurs, on constate que certains services sont à plus haut risque de transmission d'ERG comme l'hématologie, l'oncologie, les unités dédiées à la transplantation hépatique (73) (74), les unités de dialyse (75) ou les services de réanimation.

De plus, la proximité d'un porteur d'ERG (64) et le nombre de patients porteurs autour d'un patient indemne (68) sont des facteurs de risque.

Pour ce qui est des EPC, les facteurs de risque d'acquisition reconnus sont les suivants : une hospitalisation en service de court séjour, une durée de séjour supérieure à 20 jours (76), une hospitalisation dans l'année précédente, une intervention chirurgicale, la présence de dispositifs invasifs (ventilation mécanique, cathéter veineux central) (77) (78), l'existence de comorbidités (79), l'exposition antérieure aux carbapénèmes (80) ou aux C3G (81), une antibiothérapie de plus de 10 jours (82), le rapatriement sanitaire ou l'antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans les 3 mois précédents (83), le contact et la durée de contact avec un patient porteur d'EPC (36) (84). De récentes observations ont suggéré que les endoscopes pouvaient être des réservoirs d'EPC malgré une désinfection semblant efficace et faite selon les recommandations (85).

Dans leur étude rétrospective observationnelle portant sur les épisodes infectieux à EPC traités par antibiotiques entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2021, Godron et al. ont montré que 57.7 % des patients porteurs d'EPC étaient immunodéprimés (transplantés d'organe solide, hémopathie maligne ou cancer actif), 26.9 % étaient hospitalisés pour une infection à COVID-19, 34.6 % avaient séjourné à l'étranger dans le mois précédant l'infection et 65.4 % étaient hospitalisés en réanimation (86).

VI. Prise en charge des patients porteurs de BHRe

C'est à la fois le faible nombre de nouveaux antibiotiques découverts, mais aussi la rapidité de l'émergence des résistances à ces nouveaux traitements, qui rendent préoccupants la diffusion, la colonisation et les risques d'infection à BHRe. La maîtrise de la diffusion des BHRe devient alors un objectif primordial dans la lutte contre ces bactéries.

En France, depuis la première épidémie d'ERG en 2004, des efforts sont mis en œuvre afin de contrôler la propagation des BHRe.

6.1. Mesures d'hygiène contre les BHRe

6.1.1. Précautions « standard »

Les précautions standard (PS) sont à appliquer pour tout patient, quel que soit son statut infectieux. Elles sont la base de la prévention des transmissions croisées de n'importe quel micro-organisme. Elles ont été actualisées en 2017 par la Société Française d'Hygiène Hospitalière : elles concernent l'hygiène des mains, les équipements de protection individuelle, l'hygiène respiratoire, la prévention des accidents avec exposition au sang ou tout produit biologique d'origine humaine, la gestion des excréta et la gestion de l'environnement (87). Les axes concernant le plus la maîtrise de la transmission des BHRe

sont l'hygiène des mains, les équipements de protection individuelle, la gestion des excréta et la gestion de l'environnement.

L'hygiène des mains est la mesure première dans la maîtrise de la diffusion des BMR et BHR. Elle se réalise par la friction des mains avec un produit hydro-alcoolique. Le lavage des mains à l'eau et savon est à réaliser lorsque les mains sont visiblement souillées (87). Il faut souligner que le respect de cette recommandation par chaque professionnel de soin est fondamental, mais l'hygiène des mains concerne aussi bien les professionnels de soins que les patients, les résidents ou les visiteurs.

Le port de gants est limité à des gestes entraînant l'exposition au sang ou à tout autre liquide biologique, le contact avec une muqueuse ou une peau lésée, ou si le professionnel de soin a lui-même des lésions sur les mains (87). Il a été constaté que le port excessif de gants pouvait être source de contamination des surfaces et d'une diminution du respect de l'hygiène des mains (88).

La protection de la tenue professionnelle est recommandée lors des soins avec contact et à risque de projection de liquide biologique (89). Cette protection est à adapter selon le soin :

- port d'un tablier plastique imperméable à usage unique en cas de contact direct avec le patient ou du matériel, s'il y a un risque de projection ou d'aérosolisation de produit biologique humain, ou lors de soins mouillant ou souillant ;
- port d'une surblouse imperméable à manches longues à usage unique, ou un tablier en plastique et une surblouse à manches longues s'il existe un risque important de projection de produits biologiques, de sang, de sécrétions ou d'excrétions (90).

La gestion des excréta est un point stratégique que chaque établissement doit définir afin de prévenir le risque d'exposition aux excréta et celui de projection sur le soignant. Les excréta sont définis comme les substances éliminées par l'organisme (urines, matière fécale, vomissements). Le microbiote intestinal est défini comme les micro-organismes qui colonisent les muqueuses et l'épithélium du tube digestif. Cet important réservoir de bactéries, commensales ou non (10^{11} à 10^{12} par gramme de selles (91)), peut contenir des bactéries résistantes aux antibiotiques, a fortiori suite à l'administration d'antibiotiques favorisant leur sélection. Le terme de « nouveau péril fécal » est utilisé pour illustrer le risque de dissémination de BMR/BHRe lié à leur potentiel d'excrétion fécale très important, donc le risque de contamination de l'environnement puis de transmission croisée oro-fécale (51).

La gestion de l'environnement a pour but de réduire les potentiels réservoirs de bactéries en nettoyant ou en désinfectant le matériel et les surfaces, et en mettant en œuvre des procédures pour la gestion du linge et des déchets. En conditions favorables, il est montré que de nombreuses bactéries, comme *E. coli*, *Klebsiella spp.* ou *Enterococcus spp.*, sont capables de survivre plusieurs mois sur des surfaces inertes (92). De ce fait, la présence permanente de bactéries pathogènes dans l'environnement du patient et des soignants augmente le risque de colonisation ou d'infection. Il faut toutefois noter que le transfert de micro-organismes de l'environnement vers le patient se fait essentiellement par manutention, soulignant encore une fois l'importance de l'hygiène des mains.

La gestion de l'environnement comprend :

- l'entretien de l'environnement par l'établissement de stratégies de nettoyage et de désinfection de l'environnement proche du patient, des surfaces et des lieux de stockage ;

- la gestion et l'entretien du matériel et des dispositifs médicaux : le matériel est soumis à une procédure d'entretien selon le niveau requis ; le matériel partagé et/ou mobile est soumis à un nettoyage et/ou une désinfection, après chaque utilisation, afin d'éviter d'être source de réservoir bactérien et donc de transmission croisée ;
- la gestion du linge : le linge est considéré sale dès qu'il est déconditionné et en contact avec le patient ou son environnement. Le linge souillé par des excréta doit être évacué avec des gants à usage unique et en portant un tablier plastique ;
- la gestion de déchets : le tri des déchets doit être fait au plus près de sa production et ils doivent être placés dans un sac adapté à la filière d'élimination, conforme à la réglementation actuelle (87).

6.1.2. Précautions complémentaires « contact »

La mise en place de Précautions Complémentaires « Contact » (PCC) pour un patient porteur d'une BMR/BHRe s'ajoute aux PS. Le patient est pris en charge en chambre individuelle, avec une identification sur la porte de la chambre et dans son dossier médical d'un portage de BMR/BHRe, ceci permettant une signalisation à tous les professionnels de santé. Du petit matériel de soin dédié est mis en place en chambre. Le port d'un tablier pour tout contact direct avec le patient est préconisé (5). Le port de gants pour les contacts avec l'environnement et la peau saine n'est pas recommandé.

6.1.3. Unité de cohorting

En situation épidémique, dès lors qu'il y a au moins un cas secondaire, il est recommandé de séparer dans des secteurs différents les patients porteurs (unité de cohorting de patients porteurs de BHRe), ceux contact à risque élevé, et les nouveaux patients, et d'allouer à chaque groupe du personnel dédié (74).

Si l'état de santé du patient porteur le permet et qu'il ne nécessite pas une prise en charge spécialisée (réanimation ou surveillance en soins intensifs), il peut être pris en charge dans une unité de cohorting regroupant uniquement des patients porteurs de BHRe et bénéficiant d'un personnel soignant dédié (5).

Cependant, certains établissements ne sont pas en mesure de créer de telles unités, par manque de moyen en termes de personnel, de matériel ou pour des raisons financières. Il faut alors opter pour la création d'un secteur de regroupement pour patients porteurs au sein d'une unité accueillant des patients non porteurs.

6.1.4. Bon usage des antibiotiques

L'administration d'antibiotiques est un des principaux facteurs de risque retrouvé de colonisation à BHRe. L'utilisation d'antibiotiques a un impact sur l'augmentation des concentrations de bactéries résistantes (93). Il a été montré que chez un patient porteur d'ERG, les concentrations fécales pouvaient augmenter, parfois de plus de 3 ou 4 log¹⁰, sous l'effet des céphalosporines ou des antibiotiques à activité anti-anaérobie, qui détruisent les flores de barrière s'opposant à la colonisation par des bactéries exogènes (94). La pression de sélection antibiotique est, avec la transmission croisée, un des facteurs de dissémination important à maîtriser. La réduction de l'utilisation des antibiotiques et l'adaptation rapide de l'antibiothérapie aux germes identifiés lors des prélèvements biologiques à visée diagnostique, sont deux éléments clés dans la lutte contre la diffusion des BMR/BHRe.

6.2. Dépistage des BHRe

6.2.1. Méthodes de dépistage

Le réservoir des BHRe est digestif. Le portage est donc mis en évidence par leur recherche dans les selles ou sur écouvillonnage ano-rectal.

Il existe deux méthodes de dépistage :

- la culture sur gélose sélective, avec si besoin une étape d'enrichissement (= période de régénération dans un ou plusieurs milieux liquides permettant la croissance de certaines espèces bactériennes), à laquelle sont associés différents tests rapides de confirmation sur les colonies obtenues (95) ;
- la biologie moléculaire par technique de Polymérase Chain Reaction (PCR) directement à partir des prélèvements de selles ou d'écouvillonnages ano-rectaux. Du fait de la possibilité de faux positifs (pour un EPC : si présence d'une bactérie à Gram négatif non fermentant ayant un gène codant une carbapénémase (96) ; pour un ERG : si présence d'une bactérie anaérobie stricte ayant un gène van (97)), tout résultat de PCR positif à une BHRé doit être vérifié par une culture avant de rendre un résultat définitif (95).

6.2.2. Dépistage des patients à risque à l'admission

Il est recommandé qu'un système de repérage informatique soit mis en place afin d'alerter, dès la réadmission ou un transfert inter ou intra-hospitalier d'un patient porteur de BHRé ou ayant été contact à risque élevé (95). Le but est l'application des mesures d'hygiène et de dépistage adaptées le plus rapidement possible.

Il est recommandé de repérer et de réaliser un dépistage de BHRé à l'admission en hospitalisation pour tout patient qui (95) :

- a été hospitalisé à l'étranger au moins 24 heures lors de l'année précédente ;
- a été contact à risque élevé et est réhospitalisé ou transféré depuis un autre établissement de soins français ;
- a un antécédent connu de portage de BHRé ;
- est résident d'un établissement médico-social où une épidémie de BHRé est en cours.

Dans le cadre d'une réhospitalisation chez un patient aux antécédents de portage de BHRe ou d'un patient contact à risque élevé, un dépistage ciblé de la BHRe incriminée est recommandé. Dans les autres cas, une recherche simultanée d'EPC et d'ERG est à réaliser.

Un dépistage de BHRe à l'admission est envisageable dans le cas où le patient réside à l'étranger ou a voyagé à l'étranger depuis moins de 3 mois, même s'il n'a pas été hospitalisé, selon évaluation du risque de portage (pays, durée et conditions de séjour, traitement antibiotique par exemple) (95).

6.2.3. Dépistage des cas contact

Selon le HCSP, les patients « contact » sont définis comme des « patients exposés à un cas porteur de BHRe, c'est-à-dire tous les patients pris en charge en hospitalisation par la même équipe soignante, jour et nuit, qu'un cas » (5).

En fonction des modalités de prise en charge d'un patient porteur de BHRe à l'admission, il existe une stratification du niveau de risque pour un patient contact de devenir porteur :

- risque faible : application des PCC au patient « cas » dès son admission ;
- risque moyen : application des PS au patient « cas » à l'admission, par exemple en cas de découverte fortuite lors de l'hospitalisation ;
- risque élevé : si au moins un cas secondaire a été identifié parmi les patients contact, on parle alors d'épidémie ; ce risque redevient moyen si la situation épidémique est totalement maîtrisée.

Le HCSP recommande de dépister les patients contact à risque faible et moyen de façon hebdomadaire tant que le patient porteur est présent dans le service, puis une dernière fois après la sortie du porteur entre 4 et 7 jours après arrêt de l'exposition ou avant la sortie du patient contact. Pour ce qui est des patients contact à risque élevé, le dépistage est recommandé toutes les semaines, tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et qu'au moins un porteur est présent.

VII. Enjeux des BHRe

7.1. Transmission croisée

Un des enjeux majeurs concernant les BHRe est de limiter leur transmission croisée à partir des patients porteurs pour éviter qu'ils deviennent épidémiques ou endémiques (5).

En effet, les études épidémiologiques montrent une augmentation des ERG et des EPC dans le monde.

Ainsi, en France, d'après l'étude européenne de surveillance des EPC « European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* » (EuSCAPE), la répartition des EPC est passée d'une dissémination régionale en 2013 (plusieurs épidémies avec liens épidémiologiques dans une même région sur plusieurs établissements) à une dissémination interrégionale (nombreuses épidémies avec des liens épidémiologiques sur plusieurs secteurs sanitaires) en 2015 (98). Les disséminations régionales et inter-régionales suggèrent une transmission croisée par manuportage entre patients hospitalisés par les patients eux-mêmes, les soignants ou l'environnement hospitalier.

En Europe, la Grèce, l'Italie, Malte et la Turquie sont au stade suivant de dissémination avec une situation endémique : la plupart des hôpitaux du pays admettent des cas autochtones d'EPC de façon répétée (98).

Il faut noter que la plupart des épidémies à ERG ont été contrôlées par des mesures visant à interrompre la transmission croisée. D'autres travaux ont suggéré que le changement des choix et la réduction du volume des antibiotiques pouvaient aussi être efficaces. Au final, les modélisations mathématiques ont conclu à la coexistence des 2 mécanismes, avec une prédominance de la transmission croisée (99).

7.2. Enjeu thérapeutique

Une autre problématique liée aux BHRé est leur résistance aux antibiotiques.

Il semble que la mortalité liée aux infections causées par les ERG et les EPC soit supérieure à la mortalité liée aux infections par entérocoques sensibles aux glycopeptides ou entérobactéries sensibles aux carbapénèmes (100–102).

Depuis la mise sur le marché d'antibiotiques actifs contre les ERG, il a été observé l'émergence de résistances vis-à-vis de ces traitements, comme au linézolide par exemple (103) (104). Depuis 2017, le Centre National de la Référence de la Résistance aux Antibiotiques a constaté une augmentation préoccupante des souches d'Entérocoques résistantes au linézolide (ERL), d'une trentaine en 2017 à plus de 200 en 2019, en rapport avec la diffusion de gènes transférables par des plasmides (105).

La tigécycline est également active contre les ERG, les souches résistantes étant pour le moment exceptionnelles (106).

Le traitement des infections à EPC est difficile : il existe peu d'options thérapeutiques, les posologies d'antibiotique sont élevées, le choix de l'antibiothérapie est dépendant de nombreux facteurs (sévérité de l'infection, caractéristiques du patients, type d'EPC et de carbapénémase). Parmi les options thérapeutiques possibles, il y a les carbapénèmes, la colistine, la tigécycline, la fosfomycine et les aminosides (107). Les associations d'antibiotiques sont à privilégier comme la colistine avec une carbapénème par exemple. Cependant, il a été récemment observé l'émergence de bactéries résistantes à la colistine (108). L'émergence et la dissémination d'une résistance plasmidique à la colistine est préoccupante, en effet son extension pourrait compromettre l'une des dernières lignes thérapeutiques actives sur les EPC.

Les nouveaux antibiotiques mis sur le marché de type inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (avibactam, relebactam, vaborbactam) ne sont pas actifs sur les

métallo- β -lactamases, alors que l'on constate une augmentation continue de la prévalence de cette classe de carbapénèmase (109). Une des options thérapeutiques encore à l'étude, mais des plus prometteuses contre les entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases, est l'association ceftazidime/avibactam avec de l'aztréonam (110) (111).

Les enjeux thérapeutiques sont cruciaux, aussi bien pour les ERG que les EPC, la recherche de nouveaux antibiotiques ou les études sur l'effet d'association d'antibiotiques existants, comme la combinaison de linézolide et fosfomycine pour combattre les infections à ERG, sont aujourd'hui indispensables (112).

La recherche s'ouvre aussi sur de nouveaux traitements avec des idées innovantes. Parmi les recherches en cours, nous pouvons citer : le développement de systèmes d'administration de nano médicaments pour améliorer la biodisponibilité et l'efficacité des molécules (liposomes, nano émulsions, nano particules solides ou liquides, nano particules polymériques par exemple) (113), l'étude des propriétés bactéricides de l'acide stilbene cajanin sur les ERG (114), ou la découverte de bactériophage ciblant *K. pneumoniae* producteur de carbapénèmase (115).

7.3. Transfert par les ERG aux SARM de la résistance aux glycopeptides

Un autre risque d'impasse thérapeutique majeure est celui lié à la transférabilité des gènes de résistance aux glycopeptides par les ERG aux SARM (116), la vancomycine étant le traitement de première intention des infections à SARM (117). De telles souches de SARM ayant acquis cette résistance aux glycopeptides ont déjà été décrites aux Etats-Unis. La dispersion de ces souches de SARM résistantes aux glycopeptides risque de poser un problème dans les traitements des infections causées par de tels germes.

L'enjeu est ici de contrôler un phénomène émergent de transfert du gène de résistance des ERG vers les SARM pour éviter d'aboutir à des impasses thérapeutiques alors que la virulence des ERG et leurs risques sont perçus comme faibles (99).

VIII. Les ERG

8.1. Les entérocoques

8.1.1. Caractéristiques

Les entérocoques sont des bactéries de type cocci à Gram positif sous forme de diplocoques ou de coques en chaînettes, d'un diamètre de 0,6 à 1 µm en moyenne. Ils sont non sporulés, dépourvus de capsule, immobiles (sauf pour *E. casseliflavus* et *E. gallinarum* qui sont mobiles) (118). Ces bactéries anaérobies facultatives sont capables de fermenter le glucose et d'autres glucides avec une production d'acide lactique.

Les entérocoques sont capables de proliférer dans des conditions difficiles : leur température optimale de croissance se situe à 35°C, mais il est possible de les voir croître entre 10 et 45°C, et même d'observer leur survie à 60°C pendant 30 minutes (119).

Ils peuvent aussi persister en milieu oligotrophe (120) et résistent à la dessiccation, jusqu'à 4 mois (92). Ceci explique la capacité des entérocoques à subsister dans l'environnement, notamment hospitalier. De nombreuses études retrouvent la présence d'entérocoques, résistants aux glycopeptides ou non sur tout type de surface (121), les instruments et matériels utilisés (122) (123). Ainsi, le milieu hospitalier est un potentiel réservoir d'entérocoques.

Les entérocoques font partie du groupe des bactéries lactiques. Ils jouent un rôle dans la conservation et la qualité bactériologique des aliments.

Les entérocoques ont un rôle dans la maturation des fromages, possiblement par leur

activité protéolytique, lipolitique, par la production du diacétyle et d'autres composés volatils (124,125). Ils participent ainsi au goût typique de certains fromages (126,127), mais aussi d'autres aliments fermentés comme des légumes (128) et des saucisses (129).

8.1.2. Phylogénèse

La première observation de la bactérie est faite par Thiercelin en 1899, qui utilise le terme « Entérocoque » en rapport avec son origine intestinale et sa forme observée de diplocoque (130) (131). Mais elle est d'abord classée parmi le genre *Streptococcus*, du fait de similarités morphologiques. Classés parmi les streptocoques du groupe D selon la classification de Lancefield (qui regroupe les streptocoques selon la présence d'un polysaccharide sur la paroi cellulaire des bactéries (132)), les entérocoques en sont dissociés à partir de 1984, à la suite du développement des techniques d'hybridation acide désoxyribonucléique - acide désoxyribonucléique (ADN-ADN) et de l'étude du séquençage de l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr) 16S, par Schleifer et al. (119) : naît alors le genre *Enterococcus*. Le genre *Enterococcus* est placé dans le domaine des Bacteria, le phylum des Firmicutes, classe des Bacilli, ordre des Lactobacillales, famille des Enterococcaceae, branche des *Clostridium*.

En 1998, 19 espèces différentes ont été recensées sur la base de l'analyse de l'ARNr 16S (133). En 2012, on comptait 35 espèces différentes (134). La phylogénie du genre *Enterococcus* ne cesse d'évoluer du fait de l'avènement de nouvelles technologies permettant une évolution quasi-constante de la taxonomie. Actuellement, le genre *Enterococcus* compte 62 espèces (135) divisées en 5 groupes selon leur similarités phylogénétiques : *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. cecorum*, auxquels s'ajoutent les entérocoques non groupés (136).

En pathologie humaine, *E. faecalis* était retrouvé dans 73 % des isolats cliniques contre 27 % pour *E. faecium* en 2010, avec une augmentation pour *E. faecium* qui ne représentait que 10 % des isolats en 1990 (137).

D'après Lebreton et al. (138), le genre *Enterococcus* aurait été présent au sein du système digestif du dernier ancêtre commun aux espèces terrestres au moment de la terrestrialisation, et ses capacités à survivre en milieu hostile et à s'adapter à son environnement lui ont permis de persister au sein du microbiote de cet ancêtre malgré tous les changements physiologiques subis suite au passage du milieu aquatique au milieu terrestre. Il est alors supposé que l'origine du genre *Enterococcus* remonte à 425 millions d'années, date estimée de la terrestrialisation.

8.1.3. Réservoir et transmission

Les entérocoques sont des bactéries de la flore commensale et sont présentes dans les cavités naturelles et sur la peau des animaux et des hommes. Ils sont détectés dans le système digestif et les selles des mammifères, des reptiles, d'oiseaux (139) (140) et même d'insectes (141). Concernant l'homme, les entérocoques font partie de son microbiote normal, ils sont retrouvés principalement au niveau digestif, même s'ils représentent moins de 1% de la flore fécale humaine (142), mais aussi sur la peau, les voies respiratoires supérieures et les voies génitales féminines (143).

Les aliments, l'eau, les plantes, les poussières, le sol, les mains, les objets et l'environnement peuvent être contaminés par les selles d'hommes ou d'animaux infectés et peuvent donc être des sources de contamination. Comme évoqué précédemment, le milieu hospitalier est un potentiel réservoir d'entérocoques par les surfaces (121), instruments et matériaux utilisés (144).

Etant donné que l'eau peut être contaminée par les entérocoques, ceux-ci sont utilisés comme indicateur de contamination fécale des eaux (61) (145).

8.1.4. Pathogénicité

Comme certaines bactéries du microbiote digestif, les entérocoques peuvent avoir un comportement opportuniste et devenir pathogènes en passant la barrière intestinale, et atteindre d'autres organes, provoquant des infections chez des patients immunodéprimés (146). Cependant, les infections à entérocoques sont généralement le résultat d'une colonisation, puis de la prolifération, et enfin de la translocation de souches adaptées à l'hôpital et résistantes aux antibiotiques. Sur un modèle murin, Reg III γ (homologue à 67 % de Reg III α retrouvé chez l'homme), est une lectine (peptide antimicrobien) sécrétée par les cellules intestinales, et ayant pour cible les bactéries à Gram positif, comme les ERG, dont l'expression est régulée par de nombreux facteurs (147). Par exemple, une stimulation bactérienne est nécessaire à son expression, puisque celle-ci est supprimée en cas de colonisation bactérienne inhibée par des antibiotiques (148). Ainsi, l'utilisation d'antibiotiques entraînant une dysbiose du microbiote intestinal diminue la production de Reg III γ et permet la prolifération d'ERG (149).

Les facteurs de virulence sont des facteurs codés génétiquement dans les chromosomes et dans les plasmides. Ils déterminent le pouvoir pathogène de la bactérie (150). Ils sont nécessaires pour causer une infection, mais ne sont pas utiles à la survie de la bactérie. Il existe des facteurs qui contribuent à l'adhésion de la bactérie aux cellules de l'hôte (endocarde ou urothélium par exemple), à la résistance et à l'échappement à l'immunité de l'hôte, aux dommages cellulaires et tissulaires et à la production de phéromones sexuelles aidant au transfert de plasmide entre cellules (151).

Certains de ces facteurs aident à la survie de la bactérie dans l'environnement en participant à la formation de biofilms permettant l'adhérence aux surfaces (152) (153). *E. faecalis* est l'espèce d'entérocoques la plus fréquente (154) ; elle présente une pathogénicité plus importante que les autres entérocoques, et est responsable de la majorité des infections à entérocoques (80 à 90 %) (155). *E. faecium* est cependant l'espèce présentant le plus de

résistances aux antibiotiques et est considérée comme une BHRé contrairement à *E. faecalis* qui est classé parmi les BMR (156).

De par ces facteurs de virulence, certaines souches d'entérocoques se sont particulièrement adaptées à la survie dans l'environnement hospitalier.

Les entérocoques sont responsables de nombreux types d'infections chez l'homme.

Les infections urinaires sont la forme clinique la plus fréquente d'infections dues aux entérocoques (143). Ils sont en cause dans moins de 5 % des infections urinaires communautaires chez la femme (157), mais leur proportion augmente à presque 10 % chez l'homme (158) ; ils représentent jusqu'à 15 % des infections urinaires nosocomiales (159–161). Les dispositifs intra-urinaires fournissent une surface abiotique pour la formation et l'attachement de biofilms, permettant la persistance d'entérocoques dans la vessie et favorisant les infections urinaires récurrentes. Ils sont responsables d'infections associées aux soins (162).

Les entérocoques sont responsables d'infections abdominopelviennes : péritonite appendiculaire, péritonite diverticulaire, infections hépatobiliaires, les localisations pelviennes (salpingite ou endométrite) étant plus rares (163).

Les entérocoques seraient le troisième agent pathogène le plus retrouvé dans les endocardites infectieuses. Ils sont impliqués dans 10 % des endocardites, avec une large majorité d'*E. faecalis* (90 %). Les endocardites à entérocoques touchent plutôt des sujets âgés, surviennent sur prothèse valvulaire dans 30 % des cas et sont liées aux soins dans un quart des cas (164). Parmi les patients présentant une endocardite infectieuse après une implantation de valve aortique per cutanée (TAVI), même si cela reste peu fréquent (0 à 14,3 % des TAVI selon les études), les entérocoques sont responsables de 20 à 25 % d'entre elles (165) (166).

Plus rarement, les entérocoques peuvent entraîner des bactériémies, à point de départ urinaire, digestif, cutané ou cardiaque (167).

Les autres infections à entérocoques sont des infections de la peau et des parties molles (plaies opératoires, pied diabétique, escarres ou brûlures), des infections ostéo-articulaires, des méningites et des parodontites (163).

8.1.5. Sensibilité des entérocoques aux antibiotiques

Le défi principal dans le traitement des infections à entérocoques provient de leur résistance, naturelle ou acquise, à de nombreux antibiotiques. De plus, les différentes espèces ne sont pas équivalentes sur le plan de l'antibiorésistance.

Les entérocoques possèdent une sensibilité médiocre aux β -lactamines, du fait de l'expression de protéines de liaison des pénicillines (PLP) modifiées, appelées PLP5, de plus faible affinité pour cette classe d'antibiotique. *E. faecium* exprime de façon plus importante PLP5 et présente donc une sensibilité significativement moins bonne aux pénicillines qu'*E. faecalis* (168) (169). *E. faecalis* est toujours sensible à l'amoxicilline. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de pénicillines sont plus élevées pour les entérocoques que pour d'autres bactéries, comme les streptocoques. Les β -lactamines et les glycopeptides, familles d'antibiotiques habituellement bactéricides, lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie sur un entérocoque, n'ont qu'un effet bactériostatique (163) (170).

Les entérocoques ont une résistance naturelle à la pénicilline M et à la plupart des céphalosporines, notamment de troisième génération (171) (172).

Ils ont aussi une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides, due à une inefficacité du transport actif de ces molécules à travers la membranes cytoplasmique (173). Certaines souches présentent des résistances acquises de haut niveau.

L'association d'une β -lactamine et d'un aminoside a un effet synergique bactéricide rapide, grâce à l'action de la β -lactamine qui inhibe la synthèse de la paroi bactérienne, permettant

une meilleure pénétration de l'aminoside dans la bactérie ciblée (172). Ainsi, l'association amoxicilline et aminoside (gentamicine) est la base du traitement des endocardites infectieuses à entérocoques et autres infections graves à entérocoques (174). Les alternatives thérapeutiques peuvent être l'association amoxicilline-ceftriaxone ou vancomycine-gentamicine en cas d'allergie aux β -lactamines (174).

En cas d'infection urinaire à entérocoques sensibles, une monothérapie par amoxicilline est le traitement de première intention, tandis qu'une monothérapie par nitrofurantoïne ou fosfomycine sera privilégiée en cas d'infection urinaire à entérocoques résistants à la vancomycine (172) (170).

Concernant les carbapénèmes, la plupart des souches d'*E. faecalis* sont sensibles à l'imipénème et au méropénème mais résistantes à l'ertapénème (175).

Les entérocoques sont habituellement sensibles à la tigécycline (170).

Les fluoroquinolones sont peu ou pas actives sur les entérocoques (176).

Les entérocoques ont des résistances naturelles de bas niveau aux sulfamides et à la fosfomycine.

Ils présentent aussi, pour *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E. avium* des résistances naturelles aux lincosamides et aux streptogramines A, tandis que les espèces *E. faecium*, *E. durans* et *E. hirae* y sont naturellement sensibles (177).

Enfin, la plupart des entérocoques sont naturellement sensibles aux glycopeptides.

E. gallinarum et *E. casseliflavus* sont les deux espèces d'entérocoques ayant une résistance naturelle à la vancomycine. Cependant, les entérocoques ont des CMI plus basses pour la teicoplanine que pour la vancomycine. Ce mécanisme de résistance naturelle est porté par le gène vanC, qui est chromosomique et non transférable (41).

Enfin, il est à noter que depuis 2004, on observe en France l'émergence de souches d'entérocoques, surtout *E. faecium*, résistantes aux glycopeptides, à l'origine d'épidémies hospitalières. Cette thématique des ERG sera abordée ultérieurement.

8.1.6. Les entérocinés

Les entérocinés sont les bactériocinés des entérocoques : il s'agit de molécules antibactériennes produites naturellement par les bactéries lactiques, petits peptides cationiques ayant une activité antimicrobienne, synthétisés par voie ribosomiale, amphiphiles (plutôt hydrophobes), dont la structure, la masse moléculaire, les propriétés biochimiques et les déterminants génétiques varient (178) (179). Elles peuvent avoir un spectre d'activité antibactérien étroit tourné contre des bactéries partageant des relations phylogénétiques proches, ou plus large. De façon générale, les 2 grands mécanismes d'action visent soit l'intégrité de la membrane cellulaire de la cible, soit l'inhibition de l'expression génique et la production de protéines de la bactérie (180). Les bactériocinés sont divisées en 4 classes (181).

La plupart des entérocinés sont de classe II. Elles sont notamment connues pour leur action inhibitrice contre *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et *Clostridium botulinum* (182–184). Du fait de cette activité contre les agents pathogènes, elles pourraient être utilisées comme conservateurs alimentaires (185–188). Cependant, actuellement seule la Nisin, bactériocine produite par *Lactococcus lactis*, est autorisée conjointement par l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et l'OMS.

Il y a une méfiance concernant les entérocinés, puisque les entérocoques ne possèdent pas le statut « GRAS » (« généralement reconnu comme sûr ») attribué par la FDA (189).

A noter cependant que l'Autorité européenne pour la sécurité alimentaire (European Food Safety Authority - EFSA) a publié un guide sur l'évaluation de la sécurité d'*Enterococcus*

faecium dans l'alimentation animale et a émis des avis positifs concernant certaines souches d'entérocoques comme additif alimentaire animalier (190–192).

Par ailleurs, certaines souches d'entérocoques font partie de la composition de probiotiques (193) (194). En 2001, L'OMS a défini les probiotiques comme des micro-organismes vivants, qui, administrés en quantité suffisante, exercent des effets bénéfiques sur la santé au-delà des effets nutritionnels traditionnels (195). Par exemple, autorisé sur le marché, Pro-Symbioflor® (SymbioPharm, Allemagne), composé d'autolysat d'*E. faecalis* (DSM 16440) et d'*E. coli* (DSM 17252), est utilisé dans le traitement des troubles digestifs dus au syndrome du côlon irritable ou en préparation d'un traitement par Symbioflor® 1, composé de cellules vivantes et d'autolysat d'*E. faecalis* (DSM 16440) indiqué dans les pathologies inflammatoires des voies respiratoires (196). Cependant, l'efficacité de ces probiotiques est contestée. Ainsi, dans une étude randomisée en double aveugle, Mack et al. n'ont pas retrouvé de supériorité de l'utilisation du Pro-Symbioflor® par rapport à un placebo sur les symptômes de l'intestin irritable (197).

Enfin, il faut noter que de récentes études ont découvert des probiotiques contenant des entérocoques possédant des résistances aux antibiotiques (198) (189). Il est donc nécessaire d'instaurer une réglementation et un cadre législatif international quant à leur fabrication pour s'assurer de l'innocuité des souches utilisées (199).

8.2. Les glycopeptides

En 1953, Edmund Carl Kornfield, chimiste américain, a découvert la vancomycine à partir d'une bactérie, *Amycolatopsis orientalis* (200). Le nom vancomycine est dérivé de « vanquish », qui signifie vaincre en anglais, du fait de la capacité de la vancomycine à « vaincre » les staphylocoques résistants. La vancomycine a d'abord été utilisée en clinique après approbation par la FDA dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la pénicilline. Bien qu'elle soit efficace sur les infections à Gram positif, la vancomycine a été peu utilisée initialement du fait de problèmes de tolérance, et l'emploi de

molécules moins toxiques et plus efficaces a été privilégié. Puis, dans les années 1980, on a assisté à une explosion de l'utilisation de la vancomycine du fait de son efficacité contre *Clostridium difficile*, SARM et *Streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline (200).

La teicoplanine, isolée en 1978 à partir d'*Actinoplanes teichomycetus*, a été mise sur le marché en 1988 (201).

La dalbavancine et l'oritavancine sont des dérivés semi-synthétiques des glycopeptides, aussi appelés lipoglycopeptides. Récemment mis sur le marché, leur utilisation en France est limitée au traitement des infections de la peau et des tissus mous (202) (203). Elles sont inactives sur les ERG.

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane, de ce fait, ils inhibent la synthèse de la paroi bactérienne avec pour conséquence la lyse bactérienne (204). Les glycopeptides sont de volumineuses molécules, de haut poids moléculaire, ils ont une structure tridimensionnelle qui leur confère une certaine rigidité (204). Ils présentent une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane ayant une extrémité D-alanyl-D-alanine terminale (D-Ala-D-Ala), et s'y fixent. Cet encombrement stérique empêche alors les étapes enzymatiques au cours de l'assemblage du peptidoglycane (201).

Les glycopeptides sont bactéricides, ils ont une activité temps dépendante et peu d'effet post antibiotique (205). Ils sont actifs sur un spectre étroit de bactéries à Gram positif (staphylocoques, dont les souches résistantes à la méticilline, streptocoques, entérocoques, *Clostridium difficile*, par exemple). Les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes : la grande masse moléculaire des glycopeptides ne leur permet pas de passer la membrane externe de ces germes pour atteindre leur cible (206).

Les glycopeptides ne sont pas résorbés après administration orale. Ils pénètrent bien dans les tissus, sauf le liquide céphalo-rachidien. Ils sont éliminés en majorité par les urines (205).

8.3. Les ERG

8.3.1. Mécanismes de résistance

La résistance des entérocoques aux glycopeptides est due à l'acquisition d'un opéron de gènes qui permet de synthétiser des précurseurs sans affinité pour les glycopeptides. Il y a une production de précurseurs de la paroi modifiés (terminés par D-alanyl-D-lactate (D-Ala-D-Lac) ou D-alanyl-D-sérine (D-Ala-D-Ser)) et une élimination des précurseurs naturels de haute affinité (terminés par D-Ala-D-Ala) (206).

L'affinité de la vancomycine pour les précurseurs terminés par D-Ala-D-Lac est 1000 fois moins élevée que l'affinité pour les précurseurs sauvages et elle est 7 fois moins élevée pour les précurseurs se terminant par D-Ala-D-Ser. Il existe 9 phénotypes de résistance aux glycopeptides décrits parmi les entérocoques, répartis en 2 groupes selon ces précurseurs modifiés : vanA, vanB, vanD et vanM ont des précurseurs qui se terminent par D-Ala-D-Lac ; les précurseurs de vanC, vanE, vanG, vanL et vanN se finissent par D-Ala-D-Ser (207). A noter que tous correspondent à un mécanisme de résistance acquise sauf vanC qui est une caractéristique intrinsèque des espèces *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*.

Les opérons de gènes se différencient par (206) :

- leur localisation : portés par un élément génétique mobile ou non ;
- la résistance aux glycopeptides qu'ils confèrent : résistance à la vancomycine et la teicoplanine, ou à la vancomycine seule ;
- le niveau de résistance conféré ;
- le caractère inductible de la résistance par la présence de vancomycine (vanA, B, C, E, G, L, M) ou constitutif (vanC, D, N) ;
- le type de précurseur du peptidoglycane produit : D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser.

Les phénotypes les plus souvent retrouvés chez les entérocoques, surtout *E. faecium*, sont vanA et vanB. Le phénotype vanA est détecté de façon prédominante dans le monde (208), sauf en Australie où les ERG vanB sont majoritaires (209). Les phénotypes vanA sont hautement résistants à la fois à la vancomycine et à la teicoplanine (106).

Les phénotypes vanB ont des niveaux de résistance variables mais uniquement à la vancomycine, seul glycopeptide inducteur (106).

8.3.2. Situation épidémiologique des colonisations/infections à ERG

Les ERG peuvent être à l'origine d'infection, de colonisation ou de portage sain. L'infection est une situation associée à une symptomatologie clinique. La colonisation se définit par la présence de bactéries sur un prélèvement à visée diagnostique sans signe clinique d'infection et on parle de portage sain lorsque l'on détecte la présence de bactéries sur un prélèvement à visée de dépistage (210).

Selon le dispositif de signalement externe des infections nosocomiales en France entre juillet 2001 et juin 2015, 17 743 signalements ont été transmis, dont 1 440 (8,1 %) impliquaient des ERG, soit près de 3 000 patients dans 486 établissements. Quatre-vingt-quatre pourcents des signalements impliquant des ERG rapportaient une colonisation, 8 % une infection et 3 % les 2 (38).

La virulence des ERG semble faible avec un ratio infection/colonisation de l'ordre de 10 à 15 % (99). Selon d'autres études, entre 0,7 et 19,1 % des patients colonisés développent une infection à ERG (211). La recherche de ce taux reste rare dans les études.

En pathologie, la situation épidémiologique des infections à ERG est très différente selon les pays.

En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques est réalisée par la mission SPARES. La surveillance effectuée en 2021 montrait que les souches d'ERG étaient les plus souvent isolées de prélèvements urinaires (61,5 % des 103 souches envoyées par les établissements de santé français cette année-là) (212). Le rapport de la mission SPARES 2020 retrouvait un taux de bactériémie à ERG à 0,8 % parmi toutes les bactériémies à *E. faecium* (213).

En Australie, l'étude AESOP (Australian Enterococcal Surveillance Outcome Program) de 2021 a déterminé que, parmi les 1297 cas de bactériémies à entérocoques recensés, 40,3 % d'*E. faecium* et 54,1 % d'*E. faecalis* avaient été retrouvés, tous les *E. faecalis* étaient sensibles à la vancomycine et 37,9 % d'*E. faecium* (198 cas) étaient résistants à la vancomycine (209).

Etre porteur d'ERG est un facteur de risque d'infection à ERG (68). Parmi les patients colonisés, l'administration d'une antibiothérapie à large spectre ou de vancomycine est un facteur de risque de développement d'une bactériémie à ERG (214). Les bactériémies à ERG ou autres infections à ERG sont associées à un risque plus élevé de mortalité (100) (215) et à une augmentation de la durée d'hospitalisation par rapport aux bactériémies ou infections autres à entérocoques sensibles, malgré un traitement adapté (215).

Les Etats-Unis ont un des plus forts taux d'incidence d'infections à ERG au niveau mondial : les entérocoques retrouvés dans les infections associées aux soins sont dans 30 % des cas des ERG, avec une mortalité de l'ordre de 10 % (19).

IX. Les EPC

9.1. Les entérobactéries

9.1.1. Caractéristiques

Les Enterobacteriaceae, ou « entérobactéries » (terme plus couramment utilisé mais imprécis sur le plan taxonomique), sont une vaste famille de bacilles à Gram négatif (135). Elles peuvent être mobiles par ciliature péritriche ou immobiles (comme *Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*), parfois encapsulées (*Klebsiella*), aérobies-anaérobies facultatives, leur culture est aisée sur gélose à 37°C en 24h, elles réduisent les nitrates en nitrites (sauf certaines souches de *Yersinia* et d'*Erwinia*), fermentent le glucose, elles possèdent une catalase et n'ont pas d'oxydase (216).

9.1.2. Phylogénèse

Cette famille fait partie du domaine des Bacteria, du phylum des Pseudomonadota, de la classe des Gammaproteobacteria, de l'ordre des Enterobacterales. Elle contient 36 genres de bactéries officiellement reconnus à ce jour (135).

9.1.3. Réservoir et transmission

Les entérobactéries peuvent être retrouvées dans l'environnement (sol, eaux, végétaux) et dans le tractus digestif de l'homme et des animaux. Elles peuvent faire partie de la flore commensale de leurs hôtes ou en être des pathogènes (217).

La transmission se fait par manuportage ou lors d'un contact avec un environnement contaminé.

9.1.4. Pathogénicité

La famille comptant 36 genres bactériens, les maladies infectieuses sont de localisations et de gravité très variables, de par des mécanismes pathogéniques différents.

Les entérobactéries les plus souvent identifiées en tant qu'agent infectieux sont :

- *Klebsiella spp.* : entérobactéries considérées comme opportunistes, elles se trouvent dans le tube digestif mais aussi dans le tractus respiratoire (200), elles peuvent coloniser les muqueuses sans causer d'infection au niveau de l'organe colonisé mais sont alors capables de disséminer dans d'autres tissus et entraîner des infections sévères telles que des pneumonies, des infections urinaires, des bactériémies, des abcès hépatiques (218) ;
- *Escherichia coli* : entérobactéries qui composent une partie majeure de la flore commensale digestive humaine et des mammifères. Les souches commensales sont

rarement pathogènes en dehors d'un contexte d'immunosuppression ou de franchissement de la barrière de la muqueuse intestinale. Cependant, certains clones ont acquis des mécanismes de virulence leur permettant de s'adapter à différents environnements. Il en résulte une capacité à causer un large spectre d'infections digestives, urinaires, des sepsis et des méningites (219). Dans certaines études, c'est une des bactéries le plus souvent incriminées lors des bactériémies de la personne âgée (220) (221). Ainsi, ces souches virulentes font parties des pathogènes les plus fréquemment rencontrés chez l'homme ;

- *Proteus spp.* : ces entérobactéries sont largement retrouvées dans l'environnement, les aliments, le système digestif mais aussi sur la peau et les muqueuses (216), *Proteus mirabilis* est la bactérie la plus couramment incriminée de cette espèce, lors d'infections urinaires, plus particulièrement chez les patients ayant une sonde urinaire à demeure (222) ;
- *Enterobacter spp.* : ces entérobactéries, en plus d'être commensales du tube digestif, sont largement retrouvées dans l'environnement, notamment hospitalier (surfaces, matériel médical, mains, vêtements). On les rencontre également dans certains aliments (216). Il s'agit de pathogènes opportunistes, responsables de bactériémies, pneumopathies, méningites, infections urinaires et de péritonites post-chirurgicales (223) ;
- *Citrobacter spp.* : ces entérobactéries, commensales de l'intestin humain ou animal, sont aussi retrouvées dans l'eau, le sol ou les aliments (216), elles sont considérées comme des pathogènes opportunistes rares, elles peuvent causer des bactériémies, des infections urinaires, des sepsis abdominaux, des abcès cérébraux, des pneumonathies et des infections néonatales (224) ;
- *Serratia spp.* : opportunistes, ces entérobactéries sont isolées lors de bactériémies, d'infections liées aux cathéters intraveineux, de pneumopathies, d'ostéomyélites, d'endocardites ou encore d'endophtalmies. *Serratia marcescens* est la bactérie la plus souvent isolée du genre (225) ;

- *Yersinia pestis* : pathogène strict, qui est responsable de la peste bubonique et pulmonaire (226) ;
- *Salmonella* : pathogène strict également, qui est responsable des 2 types d'infections : des gastro-entérites et de la fièvre typhoïde et paratyphoïde. En France en 2018, le genre *Salmonella* a été retrouvé dans 51 % des toxi-infections alimentaires collectives (227).

9.1.5. Résistances naturelles aux β -lactamines

La plupart des entérobactéries produisent des β -lactamases, enzymes qui inactivent les β -lactamines.

Ces enzymes ont la capacité d'hydrolyser le noyau β -lactame des β -lactamines et ainsi de les inactiver. Il existe de très nombreuses et diverses β -lactamases et plusieurs classifications ont été proposées. On distingue les pénicillinases, les céphalosporinases et les carbapénèmases, qui ont cependant des actions croisées (228).

La première β -lactamase plasmidique découverte est la pénicillinase TEM (du nom de la patiente « Temoniera », chez qui elle a été isolée en 1963) (229) (230).

Les entérobactéries ont initialement été classées en 4 groupes selon leur phénotype de résistance naturelle aux β -lactamines. L'évolution des connaissances a permis de les diviser maintenant en 7 groupes (231) (232) :

- le groupe 0 : comprend les entérobactéries ne possédant pas de gène codant pour une β -lactamase à l'état sauvage et sont alors naturellement sensibles à toutes les β -lactamines. Sont inclus *Salmonella spp.* et *Proteus mirabilis* ;
- le groupe 1 : comprend *E. coli* et *Shigella spp.*, qui expriment naturellement une céphalosporinase de très bas niveau. Selon le niveau d'expression, elle peut conférer

- ou non une sensibilité intermédiaire aux aminopénicillines, aux inhibiteurs de β -lactamases et aux céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G) ;
- le groupe 2 : comprend les entérobactéries exprimant à l'état sauvage une pénicillinase de bas niveau. Elles sont résistantes aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines. Ce groupe inclut notamment *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* et *Citrobacter koseri* ;
 - le groupe 3 : comprend les entérobactéries exprimant une céphalosporinase AmpC inductible par les β -lactamines. Entre autres, sont retrouvés dans ce groupe, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*. Ces bactéries sont alors naturellement résistantes aux aminopénicillines, aux inhibiteurs de β -lactamases ou aux C1G. Selon les espèces, elle peut également conférer une sensibilité intermédiaire, voire une résistance à certaines céphalosporines de 2^{ème} génération (cefoxitine ou céfuroxime) ;
 - le groupe 4 : inclut *Yersinia enterocolotica* et *Serratia fonticola*, qui expriment 2 enzymes, de manière plus ou moins forte. Une céphalosporinase de bas niveau et une pénicillinase de bas niveau pour *Y. enterocolotica* ou une BLSE pour *S. fonticola*. Ces entérobactéries sont résistantes aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux C1G. En revanche, le profil de résistance aux inhibiteurs de β -lactamases sera fonction du taux d'expression de chacune des enzymes ;
 - le groupe 5 : comprend les entérobactéries exprimant une céfuroximase (céphalosporinase) inductible. Sont inclus *Proteus vulgaris* et *Proteus penneri*. Elles sont naturellement résistantes aux aminopénicillines, aux C1G et au céfuroxime ;
 - le groupe 6 : comprend les espèces exprimant une BLSE inductible. Ce groupe comporte la plupart des espèces de *Kluyvera* et des espèces de *Citrobacter*. Elles sont résistantes aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux C1G et au céfuroxime.

Il faut noter que les β -lactamases des bactéries à Gram négatif sont souvent constitutives et présentes dans le périplasme (espace situé entre la membrane interne et la membrane externe de la bactérie) ou liées à la membrane interne (233) (234). Dans ce cas, l'augmentation de la dose d'un antibiotique peut être efficace et provoquer la lyse de ces bactéries malgré leur résistance. Par contre, les bactéries à Gram positif sécrètent des β -lactamases extracellulaires (235), ce qui signifie qu'elles détruisent l'antibiotique avant même le contact avec la bactérie et l'augmentation de la quantité d'antibiotique n'entraîne que la hausse de la production de β -lactamases (236).

9.1.6. Sensibilité naturelle aux antibiotiques

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, les entérobactéries sont sensibles à différents degrés aux β -lactamines. Elles sont très sensibles aux carbapénèmes, même les entérobactéries du groupe 3 ou les souches BLSE (175).

Dix à 40 % des souches de *Citrobacter freundii*, d'*Enterobacter* et de *Klebsiella* et 5 à 30 % des souches d'*E. coli* ont acquis une résistance au Cotrimoxazole (237).

Les entérobactéries sont habituellement sensibles à la Fosfomycine (177).

Citrobacter freundii, *E. coli*, *Proteus rettgeri* et *Proteus vulgaris* sont habituellement sensibles au pivmécillinam mais on note des résistances acquises au pivmécillinam chez plus 10 % de *C. freundii* et d'*Enterobacter* et plus 50 % de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* et *Serratia* en France (238).

Les entérobactéries sont également sensibles à la tigécycline.

Les entérobactéries sont naturellement sensibles aux quinolones de 1^{ère} génération et aux fluoroquinolones. Cependant, les résistances acquises aux fluoroquinolones augmentent de façon inquiétante, notamment au sein des souches d'*E. coli* : en 2020, en Europe, 20 pays avaient signalé un pourcentage de résistance aux environs de 25 % (216).

E. coli est habituellement sensible à la nitrofurantoïne, *Enterobacter sp.* et *Klebsiella sp.* y sont inconstamment sensibles avec plus de 10 % de résistance acquise, tandis que *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia stuartii* et *S. marcescens* y sont naturellement résistants (240).

Les entérobactéries sont naturellement sensibles aux aminosides (sauf *Providencia stuartii* et *Serratia marcescens*) (177).

9.2. Les carbapénèmes

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques faisant partie de la famille des β -lactamines. Leur spectre d'action est très large et ces molécules sont très résistantes aux β -lactamases.

Le spectre antibactérien in vitro est sensiblement le même pour toutes les carbapénèmes sauf pour l'ertapénème qui n'a qu'une faible activité sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Toutes les molécules sont actives sur les bactéries à Gram positif sauf sur les SARM et les entérocoques. A noter que l'imipénème conserve une certaine activité face à *E. faecalis*. Comme évoqué précédemment, les entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes, même celles du groupe 3 et les souches productrices de BLSE.

Les carbapénèmes sont très actifs sur toutes les bactéries anaérobies à Gram positif ou à Gram négatif et sur *Nocardia sp.* si ils sont associés à l'amikacine (175).

Les carbapénèmes inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en se liant aux PLP, principalement PLP 1a, 1b, 2 et 3 (241). PLP 2 et 3 sont spécifiques des bactéries à Gram négatif.

L'imipénème, l'ertapénème et le méropénème sont les 3 carbapénèmes actuellement commercialisés. Leur utilisation, uniquement par voie intraveineuse, est réservée au milieu

hospitalier. Un quatrième carbapénème, appelé doripénème, a été commercialisé en 2008 mais retiré du marché en 2014, notamment suite à une étude sur les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique où ce carbapénème était associé à une surmortalité comparé à un traitement par imipénème-cilastatine (242).

L'activité des carbapénèmes reste stable face à la plupart des β -lactamases. Ainsi, en l'absence d'autre mécanisme de résistance associé, les BLSE ne procurent pas de résistance face aux carbapénèmes (243).

Comme pour toutes les β -lactamines, l'activité bactéricide des carbapénèmes est temps-dépendant, l'objectif est donc de maintenir le plus longtemps possible, sur l'intervalle thérapeutique, les concentrations plasmatiques au-dessus de la CMI de la bactérie ($T > CMI$) (244).

L'élimination est essentiellement rénale. Pour l'ertapénème, 44 % sont éliminés sous forme inchangée, tandis que pour l'imipénème l'élimination sous forme inchangée est de 60 à 70 % et elle est de 70 % pour le méropénème (175).

9.3. Les EPC

9.3.1. Mécanismes de résistance

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la résistance aux carbapénèmes des entérobactéries, mais le plus fréquent est la production de carbapénémases, bien que l'on ne connaisse pas la prévalence exacte de ce mécanisme et que ce ne soit pas le seul.

La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes peut donc être due à l'expression de carbapénémases, β -lactamases capables d'hydrolyser les carbapénèmes. Les gènes codant pour les carbapénémases sont généralement situés sur des plasmides, éléments mobiles facilitant la transmission de ces gènes à d'autres bactéries. Les entérobactéries ayant acquis une carbapénémase sont appelées EPC (245).

La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes peut également être due à une surexpression de céphalosporinases chromosomiques, associée à une diminution de la perméabilité membranaire par déficit en porines (241) (246).

Les premières carbapénèmases ont été identifiées à partir d'un prélèvement de *S. marcescens* en 1982 (247), à Londres, puis aux Etats-Unis sur un prélèvement d'*E. cloacae* en 1984 (248). Depuis, la dissémination des EPC est mondiale (249).

Les carbapénèmases sont regroupées en 4 classes selon la classification d'Ambler des β -lactamases. Cette classification est basée sur la séquence en acides aminés du site actif de l'enzyme. Les classes A, C et D incluent des β -lactamases contenant une sérine sur leur site actif, alors que dans la classe B les β -lactamases sont des métallo- β -lactamases (MBL) de par la présence d'ions zinc sur leurs sites actifs (228). Seules les classes A, B et D sont épidémiologiquement pertinentes à détailler. En effet les bactéries productrices de carbapénèmases de classe C conservent une sensibilité réduite aux carbapénèmes.

Les principaux types de carbapénèmases de classe A de la classification d'Ambler sont : NMC-A/IMI (« not metalloenzyme carbapenemase/imipenem-hydrolysing β -lactamase »), SME (« *Serratia marcescens* enzyme ») et KPC (« *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase »). SME, NMC-A et IMI sont des carbapénèmases codées chromosomiquement (250). SME est une enzyme dont la production n'a été identifiée que chez *S. marcescens*, sa dissémination est mondiale, bien que sporadique (251). IMI est une enzyme encore peu retrouvée. Cependant, de petites épidémies à EPC type IMI ont été décrites en Israël et à Mayotte (252) (253). NMC-A est une carbapénémase plus rarement détectée (254).

La première identification de KPC a été faite aux Etats-Unis en 1996 (255). Les EPC type KPC sont majoritairement des *K. pneumoniae*. Depuis, la dissémination des EPC type KPC y est endémique et la carbapénèmase type KPC est devenue le mécanisme de résistance prédominant parmi les EPC aux Etats-Unis. De plus, sa propagation est mondiale : c'est le mécanisme de résistance le plus fréquemment retrouvé parmi les EPC en Israël et dans certains pays européens comme l'Italie, l'Irlande et la Grèce (256). La mortalité liée aux infections sévères à EPC type KPC est élevée (257–259), une des explications serait que ces souches présentent souvent une multi-résistance aux antibiotiques, avec pour conséquence un échec de l'antibiothérapie de première ligne et peu d'options thérapeutiques pour la suite du traitement (260). A noter que les carbapénèmases KPC sont codées par des gènes situés sur des plasmides.

La classe B de la classification d'Ambler inclut les métallo- β -lactamases dont les plus importantes sont : NDM (« New-Delhi-métallo- β -lactamase »), IMP (« active against imipenem/imipenemase ») et VIM (« Verona integron–encoded métallo- β -lactamase ») (261). Les MBL sont capables d'hydrolyser un large spectre de β -lactamines sauf les monobactames (comme l'aztreonam) (250) (262). Les MBL peuvent être codées chromosomiquement ou être acquises.

NDM-1 a été identifiée pour la première fois en Suède, chez un patient qui avait reçu des soins médicaux en Inde, en 2008. La même année, NDM-1 a été isolée en Inde, au Pakistan, ainsi qu'au Royaume-Uni où les patients avaient soit voyagé en Inde ou au Pakistan dans l'année, soit avaient été en contact avec des personnes ayant voyagé dans un de ces deux pays (263). Depuis, les carbapénèmases de type NDM sont retrouvées à l'échelle mondiale. Le programme de surveillance globale SMART, qui analysait des isolats d'entérobactéries de 55 pays différents entre 2008 et 2014, a montré une forte prévalence d'EPC type NDM en Inde, aux Emirats arabes unis, en Egypte et en Serbie (264).

La carbapénèmase type IMP a été détectée la première fois au Japon à partir d'un isolat de *P. aeruginosa* en 1990 (265), puis un cas de carbapénèmase type IMP a été décrit chez *Bacteroides fragilis*. Depuis, sa dissémination est mondiale (266–269).

La découverte de carbapénèmase de type VIM (VIM-1) a eu lieu en Italie en 1997 à partir d'un isolat de *P. aeruginosa* (270), et a été suivie d'une publication sur la découverte du variant VIM-2 en France, également à partir d'un isolat de *P. aeruginosa* datant de 1996 (271). La détection de carbapénèmase de type VIM est le plus souvent rapportée à partir d'isolat de *P. aeruginosa* (272). La dissémination des EPC type VIM a été rapide au niveau mondial, même si elle reste sporadique (272). La situation en Grèce est endémique. En 2006, les souches de *K. pneumoniae* type VIM représentaient 20 % des souches identifiées en service hospitalier conventionnel et 50 % des souches isolées en réanimation dans 40 hôpitaux grecs, alors que les souches de *K. pneumoniae* type VIM représentaient moins de 1 % en 2001 (273). Cette épidémie d'EPC type VIM en Grèce a été suivie par l'apparition à l'échelle nationale de *K. pneumoniae* producteur carbapénèmase type KPC (98).

Les carbapénèmases de type OXA (« oxacillinasés ») font partie de la classe D des β -lactamases de la classification d'Ambler. La plupart des carbapénèmases de type OXA sont codées chromosomiquement. La première a été décrite en 1985 en Ecosse à partir d'un *A. baumannii* isolé d'une hémoculture (274). Les OXA ne sont pas ou peu inhibées par l'acide clavulanique, elles n'hydrolysent pas les céphalosporines à spectre étendu. La plupart des OXA hydrolysent peu les carbapénèmes. D'autres mécanismes de résistance sont souvent associés, expliquant une résistance aux carbapénèmases cliniquement significative (275). La plus répandue de ces carbapénèmases est OXA-48. Elle a d'abord été identifiée en 2001 en Turquie à partir d'un isolat de *K. pneumoniae* (276). Depuis, sa dissémination est mondiale, notamment en Afrique du Nord et au Moyen-Orient (277). En Europe, sa propagation est aussi large qu'est celle de KPC, sans pour autant atteindre le même niveau de prévalence (98).

9.3.2. Répartition des types de résistance en France

En France, en 2020, OXA-48 est la carbapénèmase la plus retrouvée (63,3 % des EPC en 2020 analysées par le Centre National de Référence (CNR) associé « résistance aux antibiotiques » de l'hôpital Bicêtre qui reçoit des souches d'entérobactéries de tout le territoire français pour analyser le mécanisme de résistance aux carbapénèmes). Mais il est constaté une augmentation de la proportion des MBL depuis quelques années : NDM et VIM représentaient 21,4 % des carbapénèmases en 2017 et 32,1 % en 2020 (109).

La répartition des EPC sur le territoire français semble stable depuis 2012. Quatre régions à forte densité de population concentrent le plus d'EPC : l'Île-de-France, la Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Nord-Pas-de-Calais et la région Rhône-Alpes. Ces régions ont présenté des épidémies hospitalières et il semble que les transferts inter-établissements soient plus fréquents sur ces territoires qu'ailleurs.

Parmi les souches d'EPC type KPC, on observe une nette prédominance de l'espèce *K. pneumoniae* (94 %). Le CNR a aussi constaté que 65 % des EPC type VIM analysées étaient des *Enterobacter complexe cloacae*. Par contre, pour les EPC type NDM et OXA-48, la répartition est plus égale entre les différentes entérobactéries (109).

9.3.3. Situation épidémiologique des colonisations/infections à EPC

Tischendorf et al. ont retrouvé dans une méta-analyse s'intéressant à des études évoquant le passage d'une colonisation à EPC à une infection à EPC un taux moyen de 16,5 % d'infection. Mais ce taux variait de façon importante entre les études, bien que la majorité se situait entre 7,6 % et 44,4 % (278).

D'après le rapport du CNR sur les caractéristiques et l'évolution des souches d'EPC isolées en France entre 2012 et 2020 évoqué ci-dessus, la majorité des EPC retrouvées dans les

prélèvements biologiques (hors dépistage par écouvillon rectal) provenait d'échantillon urinaire, puis d'hémocultures. Les entérobactéries le plus souvent incriminées étaient *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp. et *Citrobacter* spp. (109). Et pour ce qui est de l'année 2020, les prélèvements effectués dans le cadre d'un dépistage représentaient 55 % des isolats d'EPC reçus par le CNR, les prélèvements urinaires constituaient 77% de tous les prélèvements à visée diagnostique et 9 % des EPC mis en évidence provenaient d'hémocultures (109).

En Europe, en 2015, le nombre médian d'infections à *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes était estimé à 15 947 (entre 13 473 et 18 478) et à *E. coli* résistants aux carbapénèmes à 2619 (entre 2269 et 2961). Le nombre médian de morts attribuables à ces infections était pour *K. pneumoniae* de 2118 (entre 1795 et 2473) et pour *E. coli* de 141 (entre 119 et 165) (2). Pour rappel, la mortalité liée aux infections sévères à EPC type KPC est élevée (38 % en cas de pneumopathie et de 9.1 % à 100 % en cas de bactériémie et selon les comorbidités associées) (257–259).

Il semble également que la mortalité liée aux infections causées par les EPC soit supérieure à la mortalité liée aux infections due à des entérobactéries sensibles aux carbapénèmases (100–102).

De plus, des souches de *K. pneumoniae* hypervirulentes (hvKp) circulent, principalement en Asie. Ce variant de *K. pneumoniae* « classique » se distingue par une combinaison de présentation clinique et phénotypique particulières. Les hvKp causent des infections sévères, communautaires ou nosocomiales, comme des abcès hépatiques compliqués de dissémination septique secondaire (oculaire, pulmonaire, système nerveux central). Les hvKp ont également été incriminés dans des infections extra hépatiques incluant des bactériémies, des méningites, des endophtalmies et des fasciites nécrosantes (279). Des complications à type de thromboses vasculaires et d'embolies pulmonaires ont également

été décrites. Ces infections surviennent chez des sujets plutôt jeunes et immunocompétents, avec un taux de morbidité et de mortalité élevé allant jusqu'à 35 % de décès chez les patients présentant une bactériémie à hvKp (280).

La définition phénotypique n'a pas encore fait l'objet de consensus, le caractère hypervirulent devrait être considéré comme un phénotype conféré par la présence de multiples gènes de virulence tels que ceux codant pour le phénotype hypermucovisqueux, la production de capsule type K1 et K2, de la toxine colibactin, et des sidérophores (281). Ces souches sont habituellement sensibles aux antibiotiques, hormis une résistance naturelle à l'ampicilline. Depuis quelques années, on constate que ces hvKp peuvent devenir résistants aux carbapénèmes en acquérant des plasmides portant des gènes de résistances aux carbapénèmes ou des gènes de virulence (282). L'émergence des hvKp résistants aux carbapénèmes a débuté en Asie avec une dissémination endémique en Chine et en Inde, et depuis 2010, les hvKp résistants aux carbapénèmes se sont répandus dans le monde entier même si la prévalence reste faible (281). Le traitement de ces infections à hvKp n'est pas encore clairement codifié (276).

Enfin, durant l'épidémie de COVID-19, des épidémies d'EPC ont été décrites à travers le monde, chez des patients infectés par le SARS-COV-2 hospitalisés en unité de soins intensifs avec une colonisation passant de 6.7 % en 2019 à 50 % en mars-avril 2020 (283). Malgré l'utilisation d'équipements de protection (masques, lunettes, sur blouses, gants) pour prévenir une contamination des soignants par le SARS-COV-2, il semble que ces mesures aient favorisé la dissémination de BMR dans les services dédiés de soins intensifs. Les causes évoquées étaient l'utilisation à la fois excessive et inappropriée de gants et par extension une mauvaise hygiène des mains (283) (284), un bio-nettoyage des chambres superficiel dû à la charge de travail toujours plus lourde et le renfort du personnel soignant

par des travailleurs non habitués aux services de soins intensifs (285). Un rappel des recommandations d'hygiène des mains et de l'environnement aux équipes soignantes permettait en général d'enrayer la propagation des EPC dans ce contexte (284) (286). Les co-infections à EPC et SARS-COV-2 étaient le plus souvent de type urinaire, respiratoire, et des bactériémies (287–289). Ces infections étaient décrites comme sévères, chez des patients ayant déjà une infection à SARS-COV-2 modérée à intense, avec un plus fort risque de décès (jusqu'à 61 %) comparé aux patients sans co-infection SARS-COV-2 / EPC (290) (291).

Deuxième partie :
Etude

I. Objectif

L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de patients porteurs de BHRe hospitalisés en service de SSRG dans une unité de cohorting.

II. Matériel et méthode

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive monocentrique non interventionnelle rétrospective sur données.

2.2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- être hospitalisé au sein du service de SSRG dédié au cohorting de patients porteurs de BHRe (UF 7177) entre le 16 avril 2019 et le 29 mars 2020 ;
- avoir une preuve microbiologique d'un portage de BHRe sur un examen biologique (frottis de dépistage par écouvillonnage rectal, prélèvement sanguin, prélèvement de peau, prélèvement de plaie ou de liquide biologique) datant de moins d'un an avant l'hospitalisation en SSRG.

2.3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- l'expression de l'opposition du patient à participer à l'étude ;
- l'absence de résultat de prélèvement positif à BHRe au cours des 12 derniers mois.

2.4. Recueil de données

Le recueil de données a été fait de façon rétrospective en utilisant un tableur Excel.

Chaque dossier informatisé (lettre de sortie, observations médicales, bilans biologiques, imagerie, prescriptions, recueil soignant et recueil paramédical) a été analysé par un examinateur unique (interne en médecine générale). Nous avons établi une grille de recueil de données (annexe 1) permettant d'établir le profil des patients porteurs de BHRé. Les caractéristiques suivantes et les données relatives au séjour ont été recueillies :

- caractéristiques démographiques : sexe, âge, voyage à l'étranger dans l'année avant hospitalisation, lieu de vie avant hospitalisation ;
- caractéristiques microbiologiques : portage de BHRé connu avant ce séjour hospitalier ou découverte du portage lors du séjour hospitalier avant transfert en SSRG ; type de BHRé : ERG (et autres entérocoques résistants aux glycopeptides, gène de résistance vanA, ou vanB) et EPC (Oxa 48, VIM, NDM) ; portage concomitant d'au moins 1 BMR (BLSE, *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI), SARM, bactérie sécrétrice de céphalosporinase de haut niveau (CHN), *P. aeruginosa* multirésistant, autre) ;
- comorbidités : antécédents cardio-vasculaires, pathologies pulmonaires chroniques, antécédents digestifs et hépato-bilio-pancréatiques, insuffisance rénale chronique, dialyse ou non, transplantation d'organe, diabète, état nutritionnel (indice de masse corporelle (IMC), albuminémie), escarre, facteurs d'immunosuppression, néoplasie active ou antécédent de néoplasie, score de comorbidités de Charlson (annexe 5) ;
- caractéristiques gériatriques : groupe iso-ressource (GIR) à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation en SSRG (annexe 3), échelle des activités of daily living (ADL) de Katz à l'admission et à la sortie du SSRG (annexe 4), (ces scores ont pu être calculés à partir des données recueillies), échelle de Braden à l'entrée (annexe 2), incontinence (urinaire/fécale) à l'entrée, score du Mini Mental State Examination (MMSE), type de démence ;

- caractéristiques de l'hospitalisation avant le séjour en SSRG : durée, service(s) d'hospitalisation avant transfert en SSRG cohorting, motif d'hospitalisation, problématique infectieuse avant transfert en SSRG, type, germe et antibiothérapie administrée, nombre de lignées successives, durée, type d'antibiotique(s) ou d'antiviraux, dispositifs médicaux invasifs mis en place, prise médicamenteuse d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avant SSRG ;
- caractéristiques du séjour en SSRG : durée, nombre de séjours en SSRG après un événement aigu, complications durant le séjour (infectieuse, rhumatologique, défaillance d'organe, gériatrique, chirurgicale, iatrogène, transmission croisée de BHRé), devenir après le séjour en SSRG.

S'il y a eu plusieurs hospitalisations pour un même patient, les données recueillies ont été identiques.

2.5. Analyses statistiques

Les données ont été saisies anonymisées d'emblée, puis analysées dans le logiciel Excel (Microsoft® Office : MAC 2011). Les statistiques descriptives usuelles ont été réalisées : calcul de la moyenne, de l'écart-type, médiane, calcul des effectifs et des proportions, du minimum et du maximum pour les variables quantitatives.

2.6. Déclaration

L'accord du chef de service de SSRG a été obtenu et la déléguée à la protection des données de l'établissement a été informée de la réalisation de cette étude.

III. Résultats

3.1. Caractéristiques socio-démographiques

Tableau 3. Caractéristiques socio-démographiques de la population

	Effectif (n = 112)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-Type
Age				
60-69	5	4,46		
70-79	47	41,96		
80-89	47	41,96	80,90	7,36
90-99	13	11,61		
≥ 100	0	0,00		
Sexe				
<i>Masculin</i>	56	50		
<i>Féminin</i>	56	50		
Voyage à l'étranger	3	2,68		

Entre le 16 avril 2019 et le 29 mars 2020, 113 patients ont été hospitalisés dans le service de SSRG de l'hôpital de la Robertsau de Strasbourg dédié au cohorting de patients porteurs de BHRé.

Cent douze patients ont été inclus dans l'étude. Un patient a été exclu car il ne présentait pas de résultat de prélèvement positif à une BHRé au cours des 12 derniers mois.

Il y avait 56 hommes et 56 femmes.

La moyenne d'âge était de 80,9 ans (écart-type 7,36), allant de 60 à 98 ans pour les extrêmes. Au sein de cette population, 41,96 % (n = 47) des patients avaient entre 70 et 79 ans et 41,96 % (n = 47) entre 80 et 89 ans. Aux extrêmes, 4,46 % (n = 5) avaient entre 60 et 69 ans et 11,61% (n = 13) entre 90 et 99 ans (tableau 3).

Trois patients (2,68 %) avaient déclaré avoir voyagé à l'étranger durant l'année avant leur hospitalisation au CHU de Strasbourg. Ils avaient tous été hospitalisés durant ce voyage.

Il n'y avait pas d'information dans les 109 autres dossiers médicaux indiquant s'il y avait eu un voyage récent, ou non, à l'étranger.

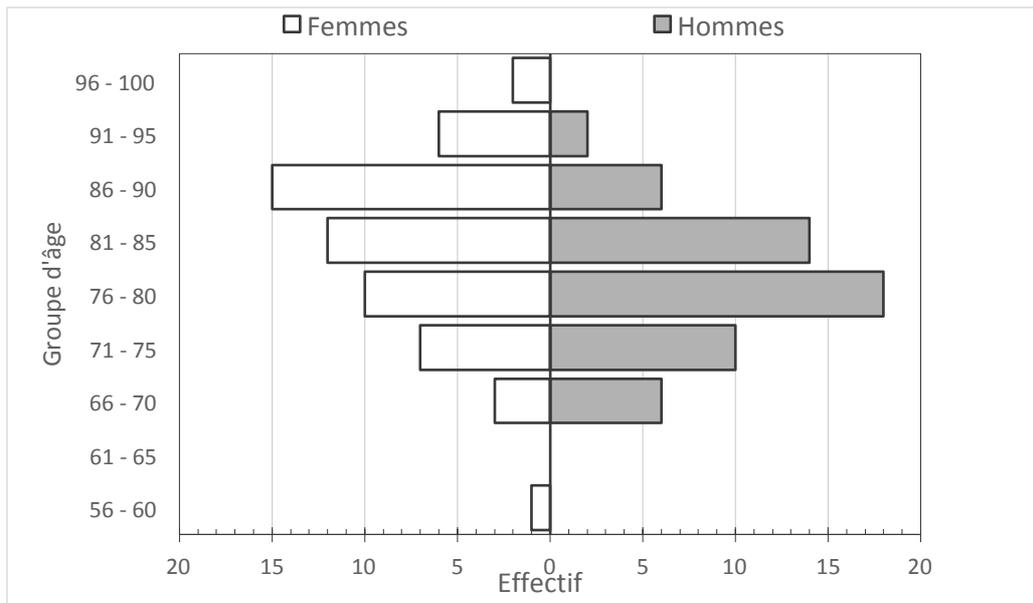


Figure 5. Pyramide des âges de la population

3.2. Caractéristiques microbiologiques

Tableau 4. Colonisation par type de BHRé

BHRé	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
ERG	103	91,96
EPC	5	4,46
ERG + EPC	4	3,57
ERG	Effectif (n = 103)	Proportion (%)
vanA	72	69,90
vanB	18	17,48
vanA + vanB	12	11,65
Inconnue	1	0,97
EPC	Effectif (n = 5)	Proportion (%)
OXA-48	3	60
VIM	1	20
NDM	1	20
ERG + EPC	Effectif (n = 4)	Proportion (%)
vanA, OXA-48	1	25
vanB, OXA-48	1	25
vanA, NDM	1	25
vanB, VIM	1	25

Sur 112 patients, le portage de BHRe a été découvert durant l'hospitalisation étudiée pour 91 d'entre eux, soit 81,25 %. Pour 21 patients, soit 18,75 %, le portage était connu avant ce séjour hospitalier.

Au sein de la cohorte, 103 (91,96 %) patients étaient colonisés par un ERG, 5 (4,46 %) par une EPC et 4 patients (3,57 %) avaient une colonisation concomitante par ERG et EPC (tableau 4).

Il y avait donc 107 patients porteurs d'ERG (103 ERG auxquels s'ajoutent 4 patients porteurs d'ERG et d'EPC). Sur ces 107 patients colonisés, il a été identifié un *E. faecium* pour 106 d'entre eux. Il y avait un patient connu porteur d'ERG transféré d'un autre hôpital que les HUS, mais nous ne disposons pas d'information précise. Cependant, nous pouvons supposer qu'il s'agissait également d'un *E. faecium*, puisque seuls les *E. faecium* résistants aux glycopeptides sont considérés comme étant des BHRe

Sur les 103 patients colonisés à ERG sans être colonisés à EPC, 69,90 % (n = 72) des entérocoques isolés étaient porteurs exclusifs du gène vanA et 17,48 % (n = 18) étaient porteurs exclusifs du gène vanB. Chez 12 patients (11,65 %), il avait été retrouvé une colonisation par des ERG vanA et vanB, dont 6 patients identifiés comme tel suite à une transmission croisée en SSRG (tableau 4). Concernant les 4 patients porteurs d'ERG et d'EPC, il y avait 2 ERG vanA et 2 ERG vanB.

Neuf patients porteurs d'EPC avaient été identifiés, mais 2 patients étaient porteurs de 2 espèces d'EPC différentes. Les EPC identifiées étaient : 7 *K. pneumoniae* dont 5 de type OXA-48 et 2 de type NDM et 2 *E. complexe cloacae* de type VIM. De plus, 1 patient colonisé par *E. complexe cloacae* type VIM était colonisé par 1 *Citrobacter amalonaticus* type VIM et 1 patient colonisé par *K. pneumoniae* type OXA-48 était aussi colonisé avec 1 *E. coli* type OXA-48.

Deux patients colonisés à EPC (soit 22,22 % de l'effectif des patients porteurs d'EPC) avaient voyagé à l'étranger durant l'année précédant leur hospitalisation.

Tableau 5. Colonisation concomitante à ERG et autres entérocoques

Entérocoques résistants à la vancomycine	Effectif (n = 7)	Proportion (%)
ERVfl + ERG	2	28,57
<i>E. gallinarum</i> + ERG	3	42,86
<i>E. casseliflavus</i> + ERVfl + ERG	2	28,57

ERVfl : *E. faecalis* résistant à la vancomycine

Pour 7 patients porteurs d'ERG (soit 6,8 %), il a été constaté une colonisation concomitante avec un ou plusieurs autres entérocoques : 2 patients avaient également un *E. faecalis* résistant à la vancomycine (ERVfl) ; 3 patients étaient colonisés à la fois par un ERG et un *E. gallinarum* (naturellement résistant à la vancomycine) ; 2 patients étaient porteurs d'ERG, d'ERVfl et d'*E. casseliflavus* (naturellement résistant à la vancomycine) (tableau 5).

Tableau 6. Colonisation à BMR associée à la colonisation à BHRe

	Effectif	Rapport au nombre de BMR (n=92) (%)	Rapport au total des patients (n = 112) (%)
Patient ayant un portage \geq 1 BMR	66	/	58,93
BMR	92	/	
<i>BLSE</i>	42	45,65	
<i>CHN</i>	28	30,43	
<i>ABRI</i>	2	2,17	
<i>SARM</i>	1	1,09	
Autre	19	20,65	

BMR : bactérie multirésistante – **CHN** : céphalosporinase de haut niveau – **ABRI** : *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème – **SARM** : *S. aureus* résistant à la méthicilline

Parmi les 112 patients, 66 d'entre eux (58,93 %) étaient aussi colonisés ou infectés par au moins 1 BMR, isolée durant l'année précédant l'hospitalisation. En tout, 92 souches avaient été identifiées. Sur ces 92 souches, 42 étaient productrices de BLSE (45,65 % des BMR retrouvées), 28 souches sécrétaient une CHN (30,43 % des BMR), 2 souches étaient des ABRI (2,17 % des BMR), 1 souche un SARM (1,09 % des BMR) et 19 souches de BMR différentes des 4 citées précédemment (20,65 % des BMR) (tableau 6).

3.3. Comorbidités

3.3.1. Antécédents cardio-pulmonaires

Tableau 7. Antécédents cardio-vasculaires

Antécédent cardio-vasculaire	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Patient ayant ≥ 1 antécédent cardio-vasculaire	75	66,96
Cardiopathie ischémique	27	24,11
Insuffisance cardiaque chronique	26	23,21
Cardiopathie ischémique + Insuffisance cardiaque chronique	13	11,61
AVC	39	34,82
Maladie vasculaire périphérique (AOMI, sténose carotidienne, anévrisme aorto-abdominal)	39	34,82

AVC : accident vasculaire cérébral - **AOMI** : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Dans notre cohorte, 66,96 % (n = 75) avaient au moins 1 antécédent cardio-vasculaire.

Nous comptons 24,11 % (n = 27) des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, 23,21 % (n = 26) des patients un antécédent d'insuffisance cardiaque chronique. Parmi ces patients, 13 (11,61 % de tous les patients) d'entre eux avaient à la fois un antécédent d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque chronique.

Trente-neuf patients (34,82%) avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) et 39 (34,82%) un antécédent de maladie vasculaire périphérique (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sténose carotidienne, anévrisme aorto-abdominal) (tableau 7).

Tableau 8. Antécédents pulmonaires

Antécédent pulmonaire	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Patient ayant ≥ 1 antécédent pulmonaire	22	19,64%
Asthme	6	5,36%
BPCO	17	15,18%
Insuffisance respiratoire chronique	5	4,46%

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

Concernant les antécédents pulmonaires, 15,18 % (n = 17) avaient un antécédent de broncho-pneumopathie chronique obstructive, 4,46 % (n = 5) une insuffisance respiratoire chronique et 5,36 % (n = 6) de l'asthme (tableau 8).

3.3.2. Antécédents digestifs

Tableau 9. Antécédents entérologiques

Antécédent	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Patient ayant \geq 1 antécédent digestif suivant	39	34,82
Ulcère digestif	24	21,43
Hernie hiatale	9	8,04
Cancer digestif opéré	6	5,36
MICI	0	0,00

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Parmi les 112 patients, 21,43 % (n = 24) avaient déjà présenté un ulcère digestif, 8,04 % (n = 9) une hernie hiatale (tableau 9).

Aucun patient n'avait d'antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Six patients (5,36 %) avaient été opérés d'un cancer digestif.

Tableau 10. Antécédents hépato-bilio-pancréatiques

Antécédent	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Patient ayant \geq 1 antécédent suivant	35	31,25
Lithiase vésiculaire	20	17,86
Cholécystite aiguë	13	11,61
Pancréatite aiguë	8	7,14
Cancer	6	5,36
Cirrhose	5	4,46
Hépatite	3	2,68
Fibrose	0	0,00

Dans notre cohorte, 31,25 % (n = 35) des patients avaient au moins un antécédent de pathologie hépato-bilio-pancréatique : 17,86 % (n = 20) des patients avaient un antécédent

de lithiase vésiculaire, 11,61 % (n = 13) un antécédent de cholécystite aiguë et 7,14 % (n = 8) un antécédent de pancréatite aiguë.

Il était noté que 4,46 % des patients (n = 5) avaient un antécédent de cirrhose hépatique, 2,68 % (n = 3) un antécédent de d'hépatite et 5,36 % (n = 6) des patients un antécédent de cancer hépatique ou pancréatique (tableau 10).

Tableau 11. Antécédents chirurgicaux digestifs

Antécédent	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Antécédent chirurgical digestif	66	58,93
Stomie (colo ou iléostomie ou gastrostomie ou urostomie)	18	16,07
Stomie présente au moment de la découverte de l'ERG	16	14,29

Dans la population étudiée, 58,93 % (n = 66) des patients avaient bénéficié d'au moins une intervention chirurgicale digestive dans leur vie. Ainsi, 16,07 % (n = 18) des patients avaient un antécédent de stomie (colo ou iléostomie, gastrostomie, urostomie). De plus, la stomie était présente au moment de la découverte du portage de BHRé pour 16 patients soit 14,29% (15 ERG isolés, 1 EPC isolée) (tableau 11).

3.3.3. Insuffisance rénale chronique

Tableau 12. Insuffisance rénale chronique chez les patients porteurs de BHRé

Stade d'IRC	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Fonction rénale normale	≥ 90	21	18,75
1	≥ 90	1	0,89
2	Entre 60 et 89	38	33,93
3a	Entre 45 et 59	14	12,50
3b	Entre 30 et 44	11	9,82
4	Entre 15 et 29	11	9,82
5	< 15	16	14,29
<i>Non dialysé</i>		3	2,68
<i>Hémodialysé</i>		13	11,61

IRC : insuffisance rénale chronique - DFG : Débit de filtration glomérulaire

Les patients avaient été classés en fonction de leur débit de filtration glomérulaire (DFG) à la sortie du SSRG pour définir le stade de leur insuffisance rénale. Quatre-vingt-dix patients présentaient une dégradation de leur fonction rénale, 1 patient avait une maladie rénale chronique sans dégradation du DFG, 38 patients (33,93 %) avaient une insuffisance rénale chronique stade 2 avec DFG entre 60 et 89 ml/min, 25 patients une insuffisance rénale chronique stade 3, 11 patients avaient un DFG entre 15 et 29 ml/min (stade 4) et 16 étaient en insuffisance rénale chronique terminale parmi lesquels 13 étaient dialysés (tableau 12).

3.3.4. Antécédents oncologiques

Vingt-sept patients (24,11 %) souffraient d'une néoplasie active : 14,29 % (n = 16) avaient une tumeur solide, 10,71 % (n = 12) avaient une hémopathie maligne, 1 patient avait à la fois une tumeur solide et une hémopathie maligne.

3.3.5. Transplantation d'organe

Il y avait 6 patients (5,36 %) ayant bénéficié d'une transplantation d'organe nécessitant un traitement immunosuppresseur, il s'agissait à chaque fois d'une transplantation rénale.

3.3.6. Diabète

Tableau 13. Antécédent de diabète

Type de diabète	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Insulino-dépendant (type 1)	0	0,00
Type 2	37	33,03
<i>avec insulino-thérapie</i>	19	16,96
<i>avec ADO seul(s)</i>	10	8,93
<i>sous régime seul</i>	8	7,14

ADO : *anti-diabétique oral*

Trente-sept patients (33,03 %) souffraient d'un diabète. Aucun n'avait de diabète de type 1, 16,96 % (n = 19) avaient un diabète de type 2 insulino-requérant, 8,93 6 % (n = 10) avaient un diabète de type 2 traité uniquement par antidiabétiques oraux, 7,14 % (n = 8) avaient un diabète de type 2 traité par régime seul (tableau 13).

3.3.7. État nutritionnel

Tableau 14. Albuminémie

Albuminémie	Effectif (n = 108)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type
< 30 g/L	30	27,78		
30 à 35 g/L	47	43,52	32,48	5,76
> 35g/L	31	28,70		

La mesure de l'albuminémie a été prise en compte pour les patients ayant eu un dosage dans le mois avant ou dans le mois suivant l'entrée en SSRG, ce qui a été le cas pour 108 patients. Parmi eux, 27,78 % (n = 30) des patients avaient une albuminémie inférieure à 30 g/l, 43,52 % (n = 47) une albuminémie entre 30 et 35 g/l ; 71,30 % (n = 77) des 108 patients présentaient donc une hypoalbuminémie à l'entrée en SSRG. Trente et un patients soit 28,70 % avaient une albuminémie supérieure à 35 g/l (tableau 14).

Tableau 15. Indice de masse corporelle (IMC)

IMC	Effectif (n = 108)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type
< 16	1	0,93		
16 < X ≤ 17	2	1,85		
17 < X ≤ 18,5	7	6,48		
18,5 < X < 21	21	19,44	24,72	5,54
21 ≤ X ≤ 25	32	29,63		
25 < X ≤ 30	26	24,07		
> 30	19	17,59		

Sur 112 patients, il a été possible de recueillir l'IMC pour 108 d'entre eux : 28,70 % (n = 31) de ces patients avaient un IMC strictement inférieur à 21 kg/m², 53,70 % (n = 58) un IMC

entre 21 et 30 kg/m² inclus et 17,59 % (n = 19) un IMC strictement supérieur à 30 kg/m² (tableau 15).

3.3.8. Immunosuppression

Tableau 16. Facteurs d'immunodépression

	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Chimiothérapie en cours	9	8,04
Radiothérapie en cours	0	0,00
Traitement anti-rejet	6	5,36
Corticothérapie	15	13,39
	Effectif (n = 59)	Proportion (%)
Infection par le VIH	0	0,00
	Effectif (n = 75)	Proportion (%)
Hypogammaglobulinémie	22	29,33

Pour 75 patients, une mesure des gammaglobulines avait été réalisée durant l'hospitalisation en soins aigus avant le séjour en SSRG ou pendant ce séjour. Parmi eux, 22 patients (soit 29,33 % des patients testés) présentaient une hypogammaglobulinémie (tableau 16).

Parmi les 112 patients, 9 (8,04 %) suivaient un traitement par chimiothérapie, 6 (5,36 %) un traitement antirejet et 15 (13,39 %) une corticothérapie. Aucun n'était en cours de radiothérapie.

Une recherche d'infection à VIH avait été retrouvée dans les dossiers informatisés hospitaliers pour seulement 59 patients. Ils étaient tous négatifs au VIH.

3.3.9. Score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge

La plupart des patients (n = 106, soit 94,64 %) avaient un score de Charlson supérieur ou égal à 5, et seul 6 patients (5,36 %) un score entre 3 et 4.

3.4. Comorbidités gériatriques

Tableau 17. GIR et échelle des ADL de Katz à l'entrée et à la sortie de séjour en SSRG

A l'entrée			A la sortie					
GIR	Effectif (n = 112)	Proportion (%)			Effectif (n = 96)	Proportion (%)		
1	12	10,71%			9	9,38		
2	37	33,04%			13	13,54		
3	29	25,89%			16	16,67		
4	27	24,11%			31	32,29		
5	3	2,68%			8	8,33		
6	4	3,57%			19	19,79		
Katz			M	ET			M	ET
0	13	11,61%			10	10,42		
1 à 3	72	64,28%	2,47	1,63	34	35,42	3,64	1,95
4 à 6	27	24,11%			52	54,17		

M : moyenne - *ET* : écart-type.

A partir des données recueillies, le groupe iso-ressource (GIR) de chaque patient avait été calculé à l'entrée et à la sortie de l'hospitalisation en SSRG. A l'entrée, la cohorte comptait 112 patients, à la sortie elle était de 96 patients, 16 étant décédés durant leur séjour et n'avaient donc pas été pris en compte.

A l'entrée, 83,04 % (n = 93) étaient classés GIR 2 à 4 avec une majorité de patients (n = 37, soit 33,04 %) classés GIR 2, 10,71 % (n = 12) des patients étaient classés GIR 1 et 6,25 % (n = 7) des patients GIR 5 à 6. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 17.

A la sortie, sur 96 patients, 77,08 % (n = 74) étaient classés GIR 3 à 6 avec une majorité de patients (n = 31, soit 32,29 %) classés GIR 4 (tableau 17).

Le score de Katz avait été calculé avec les mêmes effectifs que le GIR. A l'entrée, la majorité (64,28 %) des patients avait un score entre 1 et 3, avec une moyenne de score à 2,47. A la sortie, nous avons noté une augmentation du score de la majorité des patients (54,17 %) entre 4 et 6, avec une moyenne de score à 3,64 (tableau 17).

Tableau 18. Incontinence urinaire et/ou fécale

Incontinence	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Urinaire ou fécale	24	21,43
<i>Urinaire</i>	15	13,39
<i>Fécale</i>	9	8,04
Urinaire et fécale	51	45,54

Parmi les 112 patients, 24 d'entre eux (21,43 %) avaient soit une incontinence urinaire, soit fécale, et une majorité de patients (n = 51, 45,54 %) une incontinence aux 2 modes à l'entrée en SSRG (tableau 18).

Tableau 19. Evaluation du risque d'escarre selon l'échelle de Braden

Score de Braden	Effectif (n = 112)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type
18 à 23 : risque faible à nul	27	24,11	15,20	3,32
13 à 17 : risque modéré	62	55,36		
8 à 12 : risque élevé	21	18,75		
X ≤ 7 : risque très élevé	2	1,79		

Un score de Braden avait été calculé pour chaque patient à l'entrée en SSRG. La moyenne était de 15,20 (écart-type 3,32). Plus de la moitié (55,36 %) des patients avaient un score entre 13 et 17 (soit un risque modéré de développer une escarre), et près d'un quart (24,11 %) d'entre eux un score entre 18 et 23 (soit un faible risque). Vingt-trois patients (20,54 %) avaient un risque élevé à très élevé de développer une escarre, soit une proportion non négligeable (tableau 19).

Tableau 20. Score MMSE

MMSE	Effectif (n = 86)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type
0-2	0	0,00%	22,12	5,63
3-9	3	3,49%		
10-15	7	8,14%		
16-20	21	24,42%		
20-23	18	20,93%		
24-30	37	43,02%		

MMSE : Mini Mental State Examination

La réalisation d'un « Mini Mental state examination » (MMSE) avait été retrouvée pour 86 patients. En moyenne, le score était de 22,12/30 (écart-type 5,63). Moins de la moitié (n = 37, soit 43,02 %) de ces patients avaient un score MMSE supérieur à 24 (tableau 20).

Tableau 21. Antécédents de démence

Type de démence	Effectif (n = 97)	Proportion (%)
Diagnostic de démence	63	64,95
Maladie d'Alzheimer	3	3,09
Démence à corps de Lewy	2	2,06
Démence vasculaire	39	40,21
Démence mixte dégénérative + vasculaire	8	8,25
Démence fronto-temporale	0	0,00
Démence non étiquetée	11	11,34

Pour 97 patients, un diagnostic de démence ou la mention de l'absence de troubles neurocognitifs avait été notifié dans leur dossier. Ceci a permis de déterminer que 63 patients (64,95 % des 97 patients) avaient été diagnostiqués comme ayant des troubles neurocognitifs. Les démences vasculaires étaient les plus fréquentes avec 39 patients (40,21 %) atteints, 11 patients (11,34 %) avaient une démence mais non étiquetée, 8 patients (8,25 %) une démence mixte dégénérative et vasculaire, 3 patients (3,09 %) avaient été diagnostiqués avec une maladie d'Alzheimer et 2 patients (2,06 %) avaient une démence à corps de Lewy (tableau 21).

3.5. Caractéristiques de l'hospitalisation avant le séjour en SSRG

3.5.1. Caractéristiques du séjour

Tableau 22. Durée et nombre de séjours

Hospitalisation	Moyenne	Ecart-type	Médiane (jour)	Minimum (j)	Maximale (j)
Durée de séjour hospitalier avant transfert en SSRG unité de cohorting	44,24	35,28	37	1	197
Durée de séjour en SSRG unité de cohorting	42,51	39,00	31	1	189

La durée de séjour moyenne avant transfert en SSRG était de 44,24 jours (écart-type 35,28 jours), avec aux extrêmes une hospitalisation d'une journée et une de 197 jours. La durée moyenne de séjour en SSRG était de 42,51 jours. Après une hospitalisation pour un événement aigu, le nombre moyen de séjour en SSRG était de 1,21 (tableau 22). Dans notre cohorte, 17 patients (15,18 %) avaient été ré hospitalisés en SSRG par la suite (tableau 35).

Tableau 23. Motifs d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation avant SSR	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Problématique médicale	81	72,32
Problématique chirurgicale avec opération	13	11,61
Problématique médico-chirurgicale	18	16,07

Concernant le motif d'hospitalisation, 81 (72,32 %) patients étaient admis pour un motif médical exclusif, 13 (11,61 %) pour un motif chirurgical exclusif avec une opération pendant l'hospitalisation, 16,07 % (n = 18) pour un motif médico-chirurgical avec une opération durant l'hospitalisation (tableau 23).

Tableau 24. Caractéristiques des services d'hospitalisation avant transfert en SSR

Nombre de service d'hospitalisation avant transfert en SSRG cohorting hors urgences	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
0	9	8,04
1	26	23,21
2	34	30,36
3	24	21,43
4	13	11,61
≥ 5	6	5,36
Service d'hospitalisation avant SSRG		
Service d'accueil des urgences	79	70,54
Réanimation médicale ou chirurgicale	40	35,71
Médecine interne	33	29,46
Néphrologie	24	21,43
Service hors HUS en France	20	17,86
Maladies infectieuses	17	15,18
Unité de surveillance continue de médecine interne	14	12,50
Gériatrie	13	11,61
Chirurgie digestive	12	10,71
Cardiologie	11	9,82
SSRG de l'hôpital de la Robertsau hors unité de cohorting	11	9,82
Immunologie clinique	7	6,25
Chirurgie vasculaire	6	5,36
Pneumologie	5	4,46
Autres	30	26,79

HUS : hôpitaux universitaires de Strasbourg

La majorité des patients (n = 77, soit 68,75 % des patients) avait au moins été hospitalisée dans 2 services différents avant leur transfert en SSRG, hors passage au service d'accueil des urgences (SAU). Neuf patients (8,04 %) avaient été admis directement depuis le SAU (tableau 24).

Certains services au sein des HUS avaient accueilli plus de patients BHRe que d'autres en hospitalisation, notamment le SAU (n = 79, soit 70,54 % des patients), les services de réanimation médicale ou chirurgicale (n = 40, soit 35,71 %), la médecine interne (n = 33, soit 29,46 %) dont une unité était alors le service de cohorting des patients porteurs de BHRe nécessitant des soins aigus et dont l'état de santé ne requérait pas de soins spécialisés, et la néphrologie (n = 24, soit 21,43 %) (tableau 24).

3.5.2. Problématique infectieuse

Tableau 25. Pathologies infectieuses avant le séjour en SSRG

	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Patients atteints	105	93,75
Infection avant transfert en SSRG		
<i>Pneumopathie</i>	60	53,57
<i>Infection urinaire</i>	32	28,57
<i>Septicémie</i>	22	19,64
<i>Colite à C. difficile</i>	13	11,61
<i>Pyélonéphrite</i>	9	8,04
<i>Infection ostéo-articulaire</i>	7	6,25
<i>Cholécystite aiguë</i>	6	5,36
<i>Péritonite</i>	6	5,36
<i>Syndrome inflammatoire biologique sans étiologie retrouvée</i>	5	4,46
<i>Endocardite</i>	4	3,57
<i>Sigmoïdite</i>	4	3,57
<i>Candidose buccale</i>	4	3,57
<i>Dermo-hypodermite</i>	3	2,68
<i>Diarrhée infectieuse sans germe retrouvé</i>	2	1,79
<i>Exacerbation de BPCO</i>	2	1,79
<i>Angiocholite</i>	2	1,79
<i>Spondylodiscite</i>	2	1,79
<i>Autre infection</i>	25	22,32

SSRG : service de soins de suite et réadaptation gériatrique – **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive

Dans la population étudiée, 105 patients (93,75 %) avaient eu au moins un problème infectieux au cours de leur hospitalisation avant transfert en SSRG. Les pneumopathies infectieuses étaient les causes les plus fréquentes dans plus de la moitié des cas (n = 60, soit 53,57 %). Venaient ensuite les infections urinaires (n = 32, soit 28,57 %), les septicémies (n = 22, soit 19,64 %) puis les colites à *C. difficile* (n = 13, 11,61 %). Enfin, les autres pathologies infectieuses citées dans le tableau 25 ci-dessus représentaient chacune moins de 10 % des cas. Le nombre moyen d'infection par patient était de 1,91.

3.5.3. Antibiothérapie avant transfert en SSRG

La quasi-totalité (n = 106, soit 94,64 %) des patients avait bénéficié d'une antibiothérapie avant transfert en SSRG.

3.5.3.1. Lignes d'antibiotiques

Tableau 26. Lignes d'antibiotiques

Ligne d'antibiothérapies successives	Effectif (n = 106)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
1	19	17,92			
2	25	23,58			
3	11	10,38	3,63	1,45	3
4	18	16,98			
5	15	14,15			
≥ 6	18	16,98			

Une ligne d'antibiothérapie correspondait à un traitement par un ou plusieurs antibiotiques associés. A chaque changement d'antibiotique, il était considéré qu'une nouvelle ligne d'antibiothérapie avait été mise en place. Il était constaté que près de la moitié (48,11 %, n = 51) des 106 patients ayant reçu une antibiothérapie avait bénéficié de plus de 4 lignes différentes durant l'hospitalisation (tableau 26). Le nombre de ligne minimum était de 1, le maximum était de 14. Seuls 17,92 % des patients (n = 19) n'avaient bénéficié que d'une seule ligne d'antibiotique.

3.5.3.2. Durée d'antibiothérapie

Tableau 27. Durée d'antibiothérapie

Durée totale de l'antibiothérapie (jours)	Effectif (n = 100)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
1 à 7	17	17,00			
8 à 14	16	16,00			
15 à 21	15	15,00	29,98	30,99	23
22 à 28	15	15,00			
≥ 29	37	37,00			
Durée de poursuite de l'antibiothérapie en SSRG (j)	Effectif (n = 106)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
0	73	68,87			
1 à 7	18	16,98			
8 à 14	6	5,66	4,97	19,35	0
15 à 21	4	3,77			
22 à 28	3	2,83			
≥ 29	2	1,89			
Délai entre la fin de l'antibiothérapie et l'admission en SSRG (j)	Effectif (n = 72)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
0	10	13,89			
1 à 7	27	37,50			
8 à 14	19	26,39	10,37	10,77	7
15 à 21	7	9,72			
22 à 28	3	4,17			
≥ 29	6	8,33			

Concernant la durée totale d'antibiothérapie, cette donnée n'avait pas pu être recueillie pour tous les patients, par absence de l'information dans les courriers de liaison ou par impossibilité d'accéder aux historiques de prescriptions informatiques de certains services (notamment la réanimation). La durée exacte d'antibiothérapie avait pu être recueillie pour 100 patients. La durée de l'antibiothérapie était de 1 à 7 jours pour 17 % (n = 17) des patients, alors qu'à l'opposé, 52 % (n = 52) des patients avaient eu une antibiothérapie de plus de 3 semaines. La médiane de cette durée était de 23 jours (tableau 27). La durée minimale d'antibiothérapie constatée était de 1 jour, la maximale de 215 jours.

L'antibiothérapie mise en place en service de soins aigus avait été poursuivie en SSRG pour 33 patients (31,13 %) : une majorité (n = 18, 16,98 %) pour une durée courte d'une semaine ou moins (tableau 27). La durée maximale était de 182 jours.

3.5.3.3. Délai entre la fin de l'antibiothérapie et l'admission en SSRG

Avant l'admission en SSRG, l'antibiothérapie était terminée pour 73 patients. Pour un patient, dont la durée de l'antibiothérapie n'avait pas pu être déterminée, le délai entre la fin de l'antibiothérapie et l'admission en SSRG n'avait pas pu être calculé. Ainsi, l'effectif pour cette donnée était de 72 patients (tableau 27).

L'antibiothérapie avait été arrêtée un à plusieurs jours avant l'entrée en SSRG pour 62 patients, et pour 10 patients elle avait été arrêtée le jour même de leur admission en SSRG. Pour 27 patients (37,50 %), l'antibiothérapie avait été stoppée entre 1 et 7 jours avant l'entrée en SSRG, pour 19 patients (26,39 %), elle avait été arrêtée 8 à 14 jours avant l'entrée en SSRG (tableau 27).

3.5.3.4. Molécules utilisées avant entrée en SSRG

Tableau 28. Molécules anti-infectieuses utilisées avant l'entrée en SSRG

Antibiotique/ antifongique/ antiviral	Effectif (n = 106)	Proportion (%)
Pénicillines	77	72,64
<i>G/V</i>	0	0,00
<i>A</i>	6	5,66
<i>A + inhibiteur des β-lactamases</i>	40	37,74
<i>M</i>	5	4,72
<i>Urédopénicilline</i>	0	0,00
<i>Carbopénicilline</i>	1	0,94
<i>Urédopénicilline + inhibiteur des β-lactamases</i>	55	51,89
<i>Carbopénicilline + inhibiteur des β-lactamases</i>	0	0,00

Céphalosporines	82	77,36
1ère génération	3	2,83
2ème génération	5	4,72
3ème génération orale	2	1,89
3ème génération IV	78	73,58
4ème génération	1	0,94
Céphalosporine + inhibiteur de β -lactamases	1	0,94
Carbapénèmes	19	17,92
Glycopeptides	37	34,91
Vancomycine	34	32,08
Teicoplanine	4	3,77
Aminosides	28	26,42
Fluoroquinolones	28	26,42
Oxazolidinones (Linézolide, Tédizolide)	10	9,43
Sulfamides	8	7,55
Rifampicine	2	1,89
Cyclines	0	0,00
Macrolides et apparentés	23	21,70
Macrolides	18	16,98
Synergistine (Pristinamycine)	4	3,77
Lincosamines (clindamicine)	6	5,66
Macrocyclique (fidaxomicine)	2	1,89
Lipopeptide cyclique (daptomycine)	4	3,77
Nitrofurane	2	1,89
Antifongiques azolés	61	57,55
IV	51	48,11
Local	6	5,66
Oral	22	20,75
Echinocandine (Caspofungine)	10	9,43
Antifongique : antimétabolites (Flucytosine)	1	0,94
Antiparasitaire autre (Nitazoxanide)	1	0,94
Antiviraux	14	13,21
Aciclovir	4	3,77
Valaciclovir	3	2,83
Valganciclovir	2	1,89
Ganciclovir	3	2,83
Oseltamivir	3	2,83

Durant l'hospitalisation avant l'entrée en SSRG, la famille d'antibiotiques la plus fréquemment prescrite était les céphalosporines (n = 82, 77,36 %) et plus précisément les C3G. Ensuite, toujours parmi les β -lactamines, les pénicillines étaient la 2^{ème} famille la plus prescrite (n = 77, soit 72,64 %), avec d'abord l'association uréidopénicilline et inhibiteur des

β -lactamases (pipéracilline-tazobactam) pour 55 patients, soit 51,89 %, puis l'association pénicilline A et inhibiteur des β -lactamases (amoxicilline/acide clavulanique) avec n = 40, soit 37,74 % des patients. Des glycopeptides avaient été administrés à 37 patients (34,91 %) (tableau 28).

Concernant les antifongiques, des azolés avaient été prescrits à un peu plus de la moitié des patients (n = 61, 57,55 %) (tableau 28).

Parmi les 9 patients colonisés à EPC, seuls 2 avaient été exposés à une antibiothérapie par carbapénème et l'un d'eux était déjà connu porteur d'EPC avant l'hospitalisation étudiée.

Parmi les 106 patients ayant eu une antibiothérapie, il avait été constaté que 46 (43,40 %) avaient eu au moins 2 antibiotiques différents mais de la même famille durant leur séjour hospitalier. Par exemple, dans le cas des administrations de céphalosporines, 24 patients en avaient reçu 2 différentes sur une même hospitalisation.

3.5.4. Dispositifs médicaux invasifs

Tableau 29. Dispositifs médicaux invasifs mis en place avant l'entrée en SSRG

	Effectifs (n = 112)	Proportion (%)
Patients ayant eu au moins 1 dispositif médical invasif	109	97,32
Dispositif urinaire		
<i>Sonde urinaire</i>	81	72,32
<i>Néphrostomie</i>	4	3,57
<i>Sonde double JJ</i>	3	2,68
Dispositif vasculaire		
<i>Cathéter veineux périphérique court</i>	108	96,43
<i>Cathéter veineux central</i>	50	44,64
Dispositif digestif		
<i>Sonde naso-gastrique</i>	27	24,11
<i>Gastrostomie</i>	2	1,79
<i>Jéjunostomie</i>	1	0,89
<i>Colostomie</i>	7	6,25
Drain		
<i>Drain abdominal non biliaire</i>	7	6,25
<i>Drain biliaire</i>	4	3,57
<i>Drain thoracique</i>	3	2,68
<i>Drain sur amputation de membre inférieur</i>	1	0,89
Autre		
<i>Sonde d'intubation</i>	49	43,75
<i>Thérapie V.A.C.®</i>	5	4,46

V.A.C.® : Vacuum Assisted Closure (thérapie Vacuum Assisted Closure)

La quasi-totalité des patients de la cohorte avait eu au moins un dispositif médical invasif durant l'hospitalisation en soins aigus (n = 109, 97,32 %). Le dispositif le plus utilisé était le cathéter veineux périphérique court (n = 108, 96,43 %), puis la sonde urinaire (n = 81, 72,32 %), et le cathéter veineux central (n = 50, 44,64 %). Une sonde d'intubation trachéale avait été mise à 49 patients (43,75 %). Une sonde naso-gastrique avait été posée chez 27 patients (24,11%) (tableau 29).

3.5.5. Prise d'inhibiteur de la pompe à protons

Parmi les 112 patients, près des 3/4 (73,21 %, soit 82 patients) avaient un IPP dans leur traitement.

3.6. Première hospitalisation en SSRG

3.6.1. Lieu de vie avant et après hospitalisation en SSRG

Tableau 30. Lieu de vie avant et après hospitalisation en SSRG

	Effectifs (n = 112)	Proportion (%)
Lieu de vie avant l'hospitalisation		
<i>Domicile</i>	106	94,64
<i>Résidence senior</i>	5	4,46
<i>EHPAD</i>	1	0,89
<i>Foyer-logement</i>	0	0,00
<i>USLD SMTI</i>	0	0,00
Lieu de vie après l'hospitalisation en SSRG		
<i>Retour à domicile</i>	70	62,50
<i>Retour en résidence sénior</i>	3	2,68
<i>Retour en EHPAD</i>	1	0,89
<i>Entrée en EHPAD</i>	13	11,61
<i>Entrée en USLD SMTI</i>	2	1,79
<i>Entrée en foyer-logement</i>	0	0,00
<i>Entrée en résidence senior</i>	0	0,00
<i>Transfert dans un service d'hospitalisation</i>	7	6,25
Décès durant le séjour en SSRG	16	14,29

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes - **USLD** : unité de soins de longue durée – **SMTI** : soins médicotéchniques importants

Avant leur hospitalisation en soins aigus, 106 patients (94,64 %) vivaient à domicile, 5 (4,46 %) en résidence senior, et 1 (0,89 %) en EHPAD. Suite à leur hospitalisation en SSRG, 70 patients (62,50 %) étaient retournés à domicile, 3 (2,68 %) avaient regagné leur résidence senior et le seul patient provenant d'un EHPAD y était retourné. Quinze patients avaient changé de lieu de résidence : 13 patients (11,61%) étaient entrés en EHPAD et 2 patients (1,79 %) en USLD SMTI. Durant le séjour, 16 patients (14,29 %) étaient décédés, 7 patients (6,25 %) avaient dû être retransférés en service de soins aigus (tableau 30).

3.6.2. Complications en SSRG

Tableau 31. Complications médicales en SSRG

	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
Infections		
Pneumopathie infectieuse	23	20,54
Infection urinaire basse	10	8,93
Colite à <i>C. difficile</i>	7	6,25
Sepsis sévère	3	2,68
Abcès sur plaie	2	1,79
Autres		
Insuffisance rénale aiguë	15	13,39
Insuffisance cardiaque aiguë	12	10,71
Insuffisance respiratoire aiguë	1	0,89
Embolie pulmonaire	3	2,68
Rétention aiguë d'urine	9	8,04
Fécalome	4	3,57
Chute compliquée (plaie, fracture, hématome avec déglobulisation)	6	5,36
Arthropathie microcristalline	5	4,46
Escarre	4	3,57
Crise comitiale	2	1,79
Syndrome inflammatoire biologique sans étiologie retrouvée	8	7,14

Sur 112 patients, 84 (75,00 %) avaient présenté au moins un événement intercurrent pendant leur séjour en SSRG. Les complications infectieuses les plus fréquentes étaient les pneumopathies (n = 23, 20,54 %), puis les infections urinaires basses (n = 10, 8,93 %), et les colites à *C. difficile* (n = 7, 6,25 %) (tableau 31).

Les patients avaient présenté d'autres complications comme des insuffisances rénales aiguës (n = 15, 13,39 %), des insuffisances cardiaques aiguës (n = 12, 10,71 %), ou encore des rétentions aiguës d'urines (n = 9, 8,04 %). Un syndrome inflammatoire biologique d'étiologie indéterminée avait été retrouvé pour 8 patients (7,14 %).

Tableau 32. Transmission de BHRé en SSRG

Transmission croisée	Effectif (n = 112)	Proportion (%)
ERG	10	8,93
EPC	1	0,89

Il avait été constaté une transmission croisée d'ERG pour 10 patients (8,93 %) et d'EPC pour 1 patient (0,89 %), la transmission croisée étant définie par la détection chez un patient d'une BHRe qui n'était pas présente initialement (tableau 32).

Tableau 33. Infections à BHRe en SSRG

	Effectif (n = 112)	Proportion (%)	Site	Germe
Infection à BHRe	3	2,68	Infection urinaire basse	<i>E. faecium</i> vanA

Dans notre cohorte, 3 patients (2,68 %) avaient développé une infection à BHRe de type urinaire basse à ERG vanA durant leur séjour en SSRG. Aucune infection à EPC n'a été notée (tableau 33).

3.7. Ré hospitalisations en SSRG suite à un premier séjour

3.7.1. Caractéristiques sociodémographiques

Tableau 34. Caractéristiques sociodémographiques des patients hospitalisés plus d'une fois en SSRG

	Effectif (n = 17)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-Type
Age				
60-69	0	0,00		
70-79	7	41,18	82,12	7,57
80-89	6	35,29		
90-99	4	23,53		
≥ 100	0	0,00		
Sexe				
Masculin	8	47,06		
Féminin	9	52,94		

Suite à une première hospitalisation en SSRG unité de cohorting BHRe, 17 patients avaient été ré hospitalisés en SSRG au moins une fois, soit 15,18 % de notre population totale.

La moyenne d'âge était de 82,12 ans (écart-type 7,57). Il y avait 9 femmes et 8 hommes (tableau 34).

Tableau 35. Séjours en SSRG

Nombre de séjours en SSRG	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
2	12	70,59
3	4	23,53
4	1	5,88

Sur ces 17 patients, 12 (70,59 %) avaient été ré hospitalisés une 2^{ème} fois en SSRG, 4 patients (23,53 %) une 3^{ème} fois, et 1 patient (5,88 %) une 4^{ème} fois.

3.7.2. Caractéristiques microbiologiques

Tableau 36. Caractéristiques microbiologiques des BHRé de patients ré hospitalisés en SSRG

BHRé	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
ERG	15	88,24
EPC	0	0,00
ERG + EPC	1	5,88
Inconnue	1	5,88

ERG	Effectif (n = 15)	Proportion (%)
vanA	10	66,67
vanB	1	6,67
vanA + vanB	4	26,67

ERG + EPC	Effectif (n = 1)	Proportion (%)
vanA, oxa48	1	100

Parmi les 17 patients, 1 patient n'avait pas été retesté avant sa deuxième hospitalisation en SSRG, il était ERG vanA et EPC oxa 48 lors de son 1^{er} séjour en SSRG, son statut lors du séjour suivant a été considéré comme inconnu.

Dans ce groupe, 15 patients (88,24 %) étaient porteurs d'ERG, 1 patient (5,88 %) était porteur d'ERG et EPC (tableau 36). La majorité des ERG isolés étaient porteurs du gène vanA (n = 10). Le seul patient porteur des 2 BHRé lors de sa 2^{ème} hospitalisation était uniquement porteur d'EPC lors de sa première hospitalisation. Le portage d'ERG a été identifié avant son transfert pour la 2^{ème} hospitalisation en SSRG.

Tableau 37. Colonisation à BMR associée à la colonisation à BHRé lors de la seconde hospitalisation

	Effectif (n = 16)	Proportion (%)	Rapport au nombre de BMR (n = 12) (%)
Portage concomitant ≥ 1 BMR	9	56,25%	
BMR	12		
<i>BLSE</i>	7	43,75%	58,33
<i>CHN</i>	2	12,50%	16,67
<i>SARM</i>	1	6,25%	8,33
<i>ABRI</i>	0	0%	0,00
<i>Autre</i>	2	12,50%	16,67

Sur les 17 patients, 1 patient n'avait eu aucun prélèvement microbiologique avant sa 2^{ème} hospitalisation en SSRG. Parmi les 16 patients restant, 9 (56,25 %) étaient colonisés par une ou plusieurs BMR. Douze BMR avaient été retrouvées, avec une majorité de BLSE (n = 7, soit 58,33 % des BMR identifiées) (tableau 37).

3.7.3. Comorbidités gériatriques

Tableau 38. GIR et échelle des ADL de Katz à l'entrée et à la sortie du 2ème séjour en SSRG

GIR	A l'entrée		A la sortie						
	Effectif (n = 17)	Proportion (%)	M		ET	Effectif (n = 15)	Proportion (%)	M	ET
1	2	11,76				1	6,67		
2	2	11,76				1	6,67		
3	5	29,41				2	13,33		
4	7	41,18				5	33,33		
5	0	0,00				3	20,00		
6	1	5,88				3	20,00		
Katz			M	ET				M	ET
0	1	5,88				0	0,00		
1 à 3	10	58,82	2,85	1,60		5	33,33	4,07	1,40
4 à 6	6	35,29				10	66,67		

GIR : groupe iso-ressource - *M* : moyenne - *ET* : écart-type

A l'entrée, la cohorte comptait 17 patients, à la sortie elle était de 15 patients, 2 étant décédés durant un de leur séjour.

A l'entrée, 12 patients (70,59 %) étaient classés GIR 3 ou 4. A la sortie, sur 15 patients, 11 étaient classés GIR 4 à 6 (tableau 38).

Le score de Katz a été calculé avec les mêmes effectifs que le GIR. A l'entrée, la majorité (n = 10, 58,82 %) des patients avait un score entre 1 et 3, avec une moyenne de score à 2,85. A la sortie, la majorité (n = 10, 66,67 %) des patients avait un score entre 4 et 6, avec une moyenne de score à 4,07 (tableau 38).

Tableau 39. Incontinence urinaire et/ou fécale lors du 2ème séjour en SSRG

Incontinence	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
Urinaire ou fécale	10	58,82
<i>Urinaire</i>	9	52,94
<i>Fécale</i>	1	5,88
Urinaire et fécale	2	11,76

Lors de la deuxième hospitalisation en SSRG, 10 patients (58,82 %) présentait une incontinence urinaire ou fécale et 2 patients (11,76 %) avaient une incontinence aux 2 modes (tableau 39).

Tableau 40. Evaluation du risque d'escarre selon l'échelle de Braden lors du 2ème séjour en SSRG

Score de Braden	Effectif (n = 17)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type
18 à 23 : risque faible à nul	7	41,18		
13 à 17 : risque léger	6	35,29	15,18	3,97
8 à 12 : risque élevé	4	23,53		
X ≤ 7 : risque très élevé	0	0,00		

La moyenne du score de Braden calculé à l'entrée en SSRG était de 15,18 (écart-type 3,97). Au total, 13 patients (76,47%) avaient un risque nul à léger de développer une escarre et 4 patients (23,53 %) avaient un risque élevé de développer une escarre (tableau 40).

3.7.4. Caractéristiques de l'hospitalisation avant le deuxième séjour en SSRG

Tableau 41. Durée de séjour hospitalier avant le 2^{ème} séjour en SSRG et durée du 2^{ème} séjour en SSRG

Durée d'hospitalisation	Moyenne	Ecart-type	Médiane (jour)	Minimum (j)	Maximale (j)
Durée de séjour hospitalier avant transfert en SSRG unité de cohorting	5,88	5,38	5	0	16
Durée de séjour en SSRG unité de cohorting	35,06	34,56	24	1	134

Avant la deuxième hospitalisation en SSRG, la durée moyenne de séjour en service de soins aigus était de 5,88 jours. La durée moyenne du second séjour en SSRG était de 35,06 jours (tableau 41).

Tableau 42. Motifs d'hospitalisation avant le 2^{ème} séjour en SSRG

Motif d'hospitalisation avant SSRG	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
Problématique médicale	14	82,35
Problématique chirurgicale avec opération	2	11,76
Problématique médico-chirurgicale	1	5,88

La plupart des patients (n = 14, 82.35 %) avaient été initialement admis pour une problématique médicale (tableau 42).

Tableau 43. Services d'hospitalisation avant le 2ème séjour en SSRG

Nombre de service d'hospitalisation avant transfert en SSRG cohorting hors urgences	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
0	7	41,18
1	6	35,29
2	3	17,65
3	1	5,88
Service d'hospitalisation avant SSRG		
Service d'accueil des urgences	11	64,71
Réanimation médicale ou chirurgicale	4	23,53
Médecine interne	2	11,76
Maladies infectieuses	2	11,76
Néphrologie	1	5,88
Cardiologie	1	5,88
Chirurgie vasculaire	1	5,88
Pneumologie	1	5,88
Neurologie	1	5,88
Hépto-gastro-entérologie	1	5,88
Chirurgie digestive	1	5,88

Parmi les 17 patients, 3 avaient été admis directement en SSRG depuis leur lieu de vie sans passer par un autre service hospitalier, 4 y avaient été admis directement après une hospitalisation au SAU. La plupart des patients (n = 11, 64,71 %) avaient d'abord été admis au SAU puis transférés dans un autre service (tableau 43).

Tableau 44. Pathologies infectieuses avant le 2ème séjour en SSRG

	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
Patients atteints	12	70,59
Infection avant transfert en SSRG		
<i>Infection urinaire</i>	5	29,41
<i>Pneumopathie</i>	4	23,53
<i>Septicémie</i>	2	11,76
<i>Colite à C. difficile</i>	1	5,88
<i>Cholécystite aiguë</i>	1	5,88
<i>Dermo-hypodermite</i>	1	5,88

Sur 17 patients, 12 (70,59 %) avaient présenté une problématique infectieuse avant transfert en SSRG. Comme lors de la première hospitalisation, les infections les plus fréquemment

contractées étaient les infections urinaires (n = 5, 29,41 %) et les pneumopathies (n = 4, 23,53 %) (tableau 44).

Tableau 45. Lignes d'antibiotiques avant la 2^{ème} hospitalisation en SSRG

Ligne d'antibiothérapies successives	Effectif (n = 12)	Proportion (%)	Médiane	Moyenne	Ecart-type
1	6	50,00			
2	0	0,00			
3	3	25,00			
4	2	16,67	2	2,42	1,68
5	0	0,00			
6	1	8,33			

Parmi les 17 patients, 12 (70,59 %) avaient eu une antibiothérapie avant leur 2^{ème} hospitalisation en SSRG. La moitié d'entre eux avait bénéficié d'une unique ligne d'antibiothérapie, tandis que l'autre moitié avait eu au moins 3 lignes successives (tableau 45).

Tableau 46. Durée d'antibiothérapie

Durée totale de l'antibiothérapie (jours)	Effectif (n = 12)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
1 à 7	2	16,67			
8 à 14	5	41,67			
15 à 21	2	16,67	14,75	8,43	12,5
22 à 28	2	16,67			
≥ 29	1	8,33			
Durée de poursuite de l'antibiothérapie en SSRG (j)	Effectif (n = 12)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
0	4	33,33			
1 à 7	3	25,00			
8 à 14	3	25,00			
15 à 21	1	8,33	7,92	8,16	6
22 à 28	1	8,33			
≥ 29	0	0,00			
Délai entre la fin de l'antibiothérapie et l'admission en SSRG (j)	Effectif (n = 4)	Proportion (%)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
0	1	25,00			
1 à 7	3	75,00	2,75	1,89	3,5

Parmi les 12 patients ayant reçu une antibiothérapie, la durée du traitement était de 8 jours ou plus pour la majorité (n = 10, 83,33 %). La durée moyenne de l'antibiothérapie était de 14,75 jours (écart-type : 8,43 jours).

L'antibiothérapie était terminée pour le tiers d'entre eux avant transfert en SSRG, elle était poursuivie entre 1 et 14 jours pour 50 % des patients (tableau 46).

Tableau 47. Antibiotiques utilisés avant la 2ème hospitalisation en SSRG

Antibiotique/ antifongique	Effectif (n = 12)	Proportion (%)
Pénicillines	6	50,00
A	2	16,67
A + inhibiteur des bêtalactamases	2	16,67
Uréidopénicilline + inhibiteur des bêtalactamases	4	33,33
Céphalosporine	8	66,67
3ème génération orale	2	16,67
3ème génération IV	6	50,00
Aminosides	4	33,33
Glycopeptides	3	25,00
Vancomycine	2	16,67
Teicoplamine	2	16,67
Fluoroquinolones	4	33,33
Cyclines	1	8,33
Echinocandine (Caspofungine)	1	8,33

Comme lors de la 1^{ère} hospitalisation, les antibiotiques les plus utilisés étaient les pénicillines et les C3G (tableau 47).

Trois patients (25,00 %) avaient reçu 2 antibiotiques différents mais de la même famille d'antibiotique.

Tableau 48. Dispositifs médicaux invasifs mis en place avant la 2ème hospitalisation en SSRG

	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
Patients ayant eu au moins 1 dispositif médical invasif	15	88,24
Cathéter veineux périphérique court	15	88,24
Cathéter veineux central	4	23,53
Sonde urinaire	8	47,06
Néphrostomie	1	5,88
Intubation oro-trachéale	2	11,76
Sonde naso-gastrique	2	11,76

La plupart des patients (n = 15, 88,24 %) avaient bénéficié de la pose d'un cathéter veineux périphérique court avant leur entrée en SSRG. Une sonde urinaire avait été posée chez près de la moitié d'entre eux (n = 8, 47,06 %) (tableau 48).

3.7.5. Caractéristiques du second séjour en SSRG

Tableau 49. Lieu de vie avant et après la 2ème hospitalisation en SSRG

	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
Lieu de vie avant l'hospitalisation		
<i>Domicile</i>	14	82,35
<i>Résidence senior</i>	0	0,00
<i>Foyer-logement</i>	0	0,00
<i>EHPAD</i>	3	17,65
<i>USLD SMTI</i>	0	0,00
Lieu de vie après l'hospitalisation en SSRG		
<i>Retour à domicile</i>	9	52,94
<i>Retour en EHPAD</i>	2	11,76
<i>Entrée en foyer-logement senior</i>	0	0,00
<i>Entrée en résidence senior</i>	0	0,00
<i>Entrée en EHPAD</i>	3	17,65
<i>Entrée en USLD SMTI</i>	0	0,00
<i>Transfert dans un autre service d'hospitalisation</i>	1	5,88
Décès	2	11,76

Avant leur hospitalisation, 14 patients (82,35 %) vivaient à domicile et 3 (17,65 %) en EHPAD. Suite à leur hospitalisation en SSRG, 9 patients (52,94 %) étaient retournés à domicile et 2 (11,76 %) avaient regagné leur EHPAD. Trois patients avaient changé de lieu

de résidence et étaient entrés en EHPAD. Durant le séjour, 2 patients (11,76 %) étaient décédés et 1 patient (5,88 %) avait été transféré en service de soins aigus (tableau 49).

Tableau 50. Complications lors de la 2ème hospitalisation en SSRG

	Effectif (n = 17)	Proportion (%)
Patients ayant présenté au moins une complication durant le séjour	9	52,94
Infections		
<i>Colite à C. difficile</i>	1	5,88
<i>Infection urinaire</i>	1	5,88
<i>Tuberculose pulmonaire</i>	1	5,88
<i>Pneumopathie d'inhalation</i>	1	5,88
Autres		
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	3	17,65
<i>Insuffisance respiratoire aiguë</i>	2	11,76
<i>Déséquilibre du diabète</i>	2	11,76
<i>Rétention aiguë d'urine</i>	1	5,88
<i>Syndrome de désadaptation posturale</i>	1	5,88
<i>Epistaxis</i>	1	5,88
Complications liées aux BHRé		
<i>Transmission croisée de BHRé</i>	2	11,76
<i>Infection urinaire basse à ERG</i>	1	5,88

Lors de ce 2^{ème} séjour en SSRG, 9 patients (52,94 %) avaient présenté au moins une complication médicale. Il y avait eu 3 cas (17,65 %) d'insuffisance rénale aiguë et 2 cas (11,76 %) d'insuffisance respiratoire aiguë. Il avait été constaté 2 cas (11,76 %) de transmissions croisées de BHRé et un cas (5,88 %) d'infection urinaire à ERG.

3.7.6. Caractéristiques des troisième et quatrième hospitalisations en SSRG

Au sein de la cohorte des 17 patients hospitalisés plusieurs fois, seuls 4 patients avaient été hospitalisés au total 3 fois en SSRG et 1 patient 4 fois.

Ces 5 patients avaient entre 82 et 92 ans. Il y avait 4 femmes et 1 homme.

Ils étaient tous porteur d'un ERG ; il n'y avait aucun porteur d'EPC. Concernant le portage de BMR, 1 seul patient était porteur, il s'agissait d'une BLSE.

A l'entrée en SSRG, 3 patients étaient GIR 2 et 2 patients étaient GIR 4. A la sortie, 1 seul patient était GIR 2, les 4 autres patients étaient GIR 3 à 5.

Un score de Katz avait été calculé selon les observations de l'admission et de la sortie des patients. A l'entrée, 2 patients avaient un score entre 4 et 6 et 3 patients avaient un score entre 1 et 3. A la sortie, 3 patients avaient un score entre 4 et 6, 1 patient avait un score entre 1 et 3, et 1 patient un score à 0.

Parmi les 5 patients, 3 étaient incontinents : 2 étaient incontinents urinaires, 1 l'était aux 2 modes.

Pour chaque patient, le motif d'hospitalisation était médical uniquement.

Il était constaté que 2 patients avaient été admis directement depuis leur lieu de résidence. Les 3 autres patients avaient d'abord été admis au SAU, puis avaient été transférés directement en SSRG après un séjour de 0 à 4 jours au SAU.

Deux patients avaient présenté une virose d'étiologie indéterminée avant leur séjour en SSRG. Une antibiothérapie avait été initiée pour chacun d'eux durant leur séjour au SAU puis arrêtée après leur entrée en SSRG. Un patient, venant du domicile, avait bénéficié d'une antibiothérapie par C3G débutée en SSRG, pendant 14 jours.

Une pose de cathéter veineux périphérique avait été effectuée chez 4 patients avant leur entrée en SSRG.

La durée moyenne de séjour en SSRG était de 13,8 jours (écart-type : 9,00 jours). Pour 2 patients, elle était inférieure à 8 jours. Pour 2 patients, elle était de 10 à 14 jours. Un patient y avait séjourné 31 jours.

Seul 1 patient avait présenté une complication durant ce séjour (décompensation de BPCO). Il n'avait pas été constaté d'infection à BHRe ou de transmission croisée.

Sur ces 5 patients, avant cette 3^{ème} hospitalisation en SSRG, 3 vivaient à domicile et 2 vivaient en EHPAD. A la suite de cette hospitalisation, ils avaient tous rejoints leur lieu de résidence habituel.

IV. Discussion

L'objectif de notre travail était de réaliser une étude des caractéristiques cliniques et paracliniques de patients porteurs de BHRe admis au sein du service de SSRG unité cohorting BHRe de l'hôpital de la Robertsau.

4.1. Caractéristiques socio-démographiques

Nous avons pu inclure 112 patients.

La cohorte de notre étude était composée d'autant d'hommes que de femmes. Selon l'estimation de la population française par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), en 2023, parmi la population âgée de 65 ans et plus, les femmes représentaient 56,7 % (292). Dans l'étude de Deschasse sur le parcours de soins du sujet âgé à partir d'un service de gériatrie aiguë (cohorte DAMAGE), parmi les 611 patients de plus de 75 ans hospitalisés en unité de gériatrie aiguë puis transférés en SSR, 424 patients, soit 69 %, étaient des femmes (293). Notre cohorte comporte donc plus d'hommes qu'une population habituelle âgée ou hospitalisée en service de SSRG. L'étude de Mathis et al. portant sur les facteurs de risque d'acquisition d'ERG chez des patients de plus de 65 ans

retrouve elle aussi une « sur représentation masculine » par rapport à une population âgée habituelle, avec 72,22 % d'hommes (70). Il en est de même pour Sakka et al. dans leur étude sur les facteurs de risque de décès chez les patients porteurs d'ERG : 58,5 % étaient de sexe masculin (65). Nous pouvons ainsi supposer qu'il y a eu plus d'hommes parmi les patients colonisés à BHRé proposés pour une admission dans l'unité de cohorting SSRG et que le sexe masculin pourrait être un facteur de risque d'acquisition d'ERG.

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 80,90 ans. Dans l'étude de Mathis et al. , l'âge moyen des patients porteurs d'ERG était de 79,39 ans (70). Or, dans l'étude de Humbert sur une cohorte de 100 patients du SSRG du centre hospitalo-universitaire de Nancy, la moyenne d'âge était de 84,1 ans (294). Dans la cohorte DAMAGE, la moyenne d'âge des patients admis en SSR était de 84,48 ans (293). Nous constatons que l'âge moyen des patients de notre cohorte était plus bas que celui des patients des deux cohortes de SSRG « classique » précédemment citées, mais comparable à l'âge des patients d'une autre cohorte de patients gériatriques colonisés à ERG.

4.2. Caractéristiques microbiologiques et transmissions croisées

Notre cohorte comportait 91,96 % de patients colonisés par un ERG (103), 4,46 % (5) colonisés par une EPC et 3,57 % (4) qui avaient une colonisation concomitante par ERG et EPC.

Concernant les patients porteurs exclusifs d'ERG, le mécanisme de résistance prédominant était vanA à 69,90 %, ce qui est proche du taux de SIN d'ERG vanA retrouvé en 2020 (64 %) (40). Les EPC majoritairement retrouvées étaient des *K. pneumoniae* et le type le plus représenté était OXA-48 (60 %). Les SIN d'EPC en France de 2020 montraient une légère prédominance d'*E. coli* devant *K. pneumoniae*, mais le mécanisme de résistance principal était aussi OXA-48 (40).

Les co-colonisations par BHRe et au moins une BMR dans notre cohorte touchaient 58,93 % des patients. Les BMR les plus isolées faisaient partie du groupe des BLSE (42 souches, soit près de la moitié des BMR isolées), et seule une souche de SARM a été mise en évidence. Dans l'étude de Harris et al., parmi les 136 patients colonisés à ERG, 15 (soit 11 %) étaient aussi colonisés à BLSE (295). Comme facteurs de risque de colonisation à BLSE, il a été décrit l'âge avancé, une hospitalisation de longue durée, l'utilisation de C3G, le recours à un dispositif invasif (sonde urinaire, intubation oro-trachéale, cathéter veineux central) (296–298). Ces 4 facteurs sont communs à ceux de colonisation par BHRe et particulièrement retrouvés au sein de notre cohorte. Nous avons constaté que 72,32 % des patients avaient eu une sonde vésicale. Ces éléments peuvent expliquer la proportion élevée de co-colonisation BHRe-BLSE.

En ce qui concerne la co-colonisation ERG-SARM, l'acquisition de gène de résistance à la vancomycine par des souches de SARM a été décrite et les co-colonisations à SARM et à ERG font craindre l'émergence de SARM résistants à la vancomycine. Dans la littérature, la taux de co-colonisation SARM-ERG s'étendait de 2,7 à 19,8 % (299–301), soit nettement plus élevé que dans notre cohorte où seulement 58,93 % des patients (66/112) étaient également colonisés par au moins une BMR sachant que parmi les BMR retrouvées, une seule était un SARM, correspondant à un taux de co-colonisation ERG-SARM de 1,52 %.

Durant le séjour en SSRG unité de cohorting, il a été constaté un taux de transmission croisée de BHRe de 9,82 %, 8,93 % pour les ERG et 0,89 % pour les EPC. En 2020, le pourcentage de cas secondaires parmi les SIN d'ERG était de 40 %, et pour les SIN d'EPC il était de 20 % (40). Au sein de l'unité de cohorting, l'accent est mis sur le rôle essentiel de l'hygiène des mains et du nettoyage de l'environnement, ce qui peut expliquer un taux de transmission croisée plus faible. D'après les résultats de l'évaluation Eva-BHRe de la mission SPARES, la formation régulière du personnel hospitalier à la gestion des patients

porteurs de BHRé permet de limiter les transmissions croisées (56). Le taux de transmission croisée bas au sein de notre unité de cohorting BHRé suggère l'efficacité de l'information et de la formation du personnel dans la gestion des BHRé.

4.3. Comorbidités

Les antécédents les plus retrouvés au sein de la cohorte sont ceux d'origine cardiovasculaires (66,96 %) et les troubles cognitifs (64,95 %). La cohorte de Mathis et al. comportait moins de patients présentant des troubles neuro cognitifs majeurs (50 %) (70).

Les principaux facteurs de risque de portage de BHRé liés au terrain des patients sont retrouvés dans notre cohorte (67–70) : âge avancé, insuffisance rénale chronique (80,36 %), hémodialyse (11,61 %), diabète de type 2 (33,03 %), immunosuppression par chimiothérapie ou corticothérapie (21,43 %), néoplasie active (24,11 %), transplantation rénale avec prise de traitements immunosuppresseurs (5,36 %). L'étude de Mathis et al. retrouve des proportions plus élevées de patients hémodialysés (22,22 %), diabétiques (38,89 %) ou immunodéprimés (38,89 %) (70).

Cependant, sur le plan des comorbidités, notre population diffère de la cohorte DAMAGE sur certains points étudiés (293). Notre échantillon comportait plus de patients atteints de cancer actif, ainsi que plus de patients avec des troubles cognitifs. Elle présentait moins de patients ayant une altération modérée à sévère de la fonction rénale, mais proportionnellement plus de patients avec une insuffisance rénale très sévère à terminale. Ces comorbidités relevées, cancer actif et insuffisance rénale, sont connues pour être des facteurs de risque d'acquisition de BHRé en population générale (302–304). Nous retrouvons ces facteurs au sein de notre population gériatrique, dans des proportions similaires que Sakka et al. pour les tumeurs solides (14,29 % dans notre cohorte et 18,7 % pour Sakka et al.) mais avec une

prévalence moindre pour les pathologies hématologiques (10,71 % dans notre travail et 34 % dans l'étude de Sakka et al.) (65)

Par ailleurs, les troubles cognitifs sont un obstacle à l'observance d'une bonne hygiène des mains par les patients, ce qui pourrait expliquer une prévalence plus élevée de patients présentant des troubles cognitifs dans une cohorte de patients âgés porteurs de BHRé.

Nous avons retrouvé dans notre étude une prévalence de 71,30 % de dénutrition avec 77 sujets sur 108 qui avaient une albuminémie strictement inférieure à 35 g/l. Notre prévalence est conforme à celle que l'on retrouve chez des personnes âgées hospitalisées en court séjour, entre 30 et 70 % (305). Pour rappel, l'albuminémie basse est un critère de gravité de la dénutrition de la personne âgée selon les critères 2021 de la Haute Autorité de Santé (HAS) (305).

4.4. Caractéristiques du séjour avant transfert en SSRG

Concernant l'hospitalisation avant le séjour en SSRG, nous avons constaté qu'environ un tiers des patients avait effectué un séjour en réanimation et que 21,43 % avaient séjourné en néphrologie. Ces services sont connus pour être à risque de transmission de BHRé (75). De plus, 68,76 % des patients avaient séjourné dans 2 services ou plus (SAU exclu) avant transfert en SSRG. Plus un patient indemne de BHRé rencontre de personnels soignants ou de patients différents, plus la probabilité d'être en contact avec un porteur de BHRé s'accroît, et ce, même en dehors d'une pression de colonisation élevée (proportion de patients colonisés par un micro-organisme particulier dans une zone géographique donnée d'un hôpital, à un instant donné). De nombreux travaux ont montré que plus la pression de colonisation était importante, plus le risque de transmission de BMR et de BHRé par contact entre le personnel soignant, les patients et l'environnement augmentait (306) (307). De plus, à chaque changement de service, il y a le risque d'exposer un patient non porteur à un

environnement où la pression de colonisation est plus élevée. Bien que controversé, l'environnement a été considéré dans plusieurs études comme un facteur de risque d'acquisition de BHRé (308–310). Malgré le bio nettoyage des chambres, une contamination par les BHRé peut persister (311) (312). Il y a aussi un risque de dissémination des BHRé lorsque des patients porteurs de BHRé dont le portage n'est pas connu changent de service. Le rôle primordial des services de cohorting en cas d'épidémie est de regrouper les patients colonisés à BHRé pour limiter la pression de colonisation dans les autres unités.

L'étude des durées de séjour des patients de notre cohorte indiquait une moyenne élevée de 44,24 jours avant le transfert en SSRG, qui était bien supérieure à celle constatée en France. Dans l'étude de Humbert, la durée moyenne du séjour hospitalier avant transfert en SSR était de 21 jours (294). Deux facteurs peuvent expliquer cette longue durée d'hospitalisation pour nos patients : la perte d'indépendance fonctionnelle et la complexité des séjours hospitaliers. Les hospitalisations se compliquent fréquemment de perte d'indépendance fonctionnelle chez les patients âgés. La perte d'indépendance fonctionnelle est associée à une augmentation de la durée de séjour, à la nécessité de mettre en place des aides à la sortie, à un risque d'entrée en institution, de réhospitalisation et de décès (313–316). La rééducation fonctionnelle est un des motifs principaux de prise en charge en SSR (317). Or, il a été retrouvé que les patients en attente d'une admission en SSR voyaient leur durée d'hospitalisation s'allonger, le temps qu'une place se libère dans un établissement d'aval (318) (319). Le SSRG unité de cohorting de l'hôpital de la Robertsau était le seul service de SSRG accueillant des patients gériatriques porteurs de BHRé. Le manque de lits d'aval a pu être une des causes d'allongement du séjour en amont avant transfert en SSRG.

La complexité de la prise en charge de nos patients en soins aigus a pu être un autre facteur d'allongement de la durée de leur séjour en amont du SSRG. Ceci est corroboré par le nombre important de patients ayant été admis en réanimation, en unité de surveillance continue de médecine interne, ou encore en néphrologie. La durée des multiples

antibiothérapies et le nombre important de molécules antibiotiques différentes utilisées reflètent quant à elles les complications infectieuses des patients de notre cohorte donc la complexité de leur parcours.

4.5. Antibiothérapie et problématiques infectieuses

Parmi les facteurs liés aux soins, l'administration d'antibiotiques est le facteur de risque le plus souvent retrouvé (6,59,60). La quasi-totalité (n = 106, soit 94,64 %) des patients de notre cohorte avaient bénéficié d'une antibiothérapie avant transfert en SSRG. Ces chiffres sont comparables à la cohorte de Mathis et al. où 88,89 % des patients porteurs d'ERG avaient bénéficié d'une antibiothérapie (70).

L'étude des antibiothérapies administrées avant transfert en SSRG a révélé que les C3G était l'antibiotique le plus utilisé (73,58 % des patients ayant reçu une antibiothérapie), devant les antifongiques azolés (57,55 %), l'association pipéracilline-tazobactam (51,89 %) et l'association amoxicilline-acide clavulanique (37,74 %). En France en 2021, la mission SPARES avait montré que les antibiotiques les plus utilisés en services de réanimation étaient dans l'ordre décroissant les C3G, l'association amoxicilline-acide clavulanique, l'association pipéracilline-tazobactam puis les carbapénèmes. Dans les services de médecine, les antibiotiques les plus utilisés étaient dans l'ordre décroissant l'association amoxicilline-acide clavulanique, les C3G, l'amoxicilline et les fluoroquinolones (212). La répartition des antibiotiques utilisés dans notre cohorte ressemble plus à celle de services de réanimation que de services de médecine aiguë. Pour rappel, dans notre étude, environ un tiers de nos patients avaient séjourné en réanimation avant d'aller en SSRG.

Si l'on s'intéresse aux lignées d'antibiotiques successives, 58,49 % des patients de notre cohorte avaient bénéficié de 3 ou plus de 3 lignes d'antibiotiques, des chiffres similaires ont été retrouvés par Mathis et al. avec 66,67 % (70).

Les infections les plus contractées par nos patients avant transfert en SSRG étaient dans l'ordre décroissant les pneumopathies, les infections urinaires, puis les septicémies. Le traitement probabiliste recommandé des pneumopathies communautaires de la personne âgée est l'association amoxicilline-acide clavulanique ou une C3G injectable ou la lévofloxacine pour une durée de 7 jours qui peut être ramenée à 5 jours en cas de stabilisation au 3^{ème} jour. A noter que les C3G font également partie du traitement des pneumopathies nosocomiales, la durée du traitement de ces dernières étant de 7 jours pouvant monter à 14 jours en cas d'atteinte multi lobaire ou nécrotique (320). Pour ce qui est des infections urinaires communautaires de l'adulte, le traitement probabiliste des prostatites et infections urinaires masculines comporte les C3G avec indication à adapter secondairement à l'antibiogramme pour une durée de 14 jours pouvant aller jusqu'à 21 jours dans certains cas. Le traitement probabiliste des pyélonéphrites simples ou à risque de complications comporte également les C3G, avec adaptation secondaire à l'antibiogramme, pour une durée de 7 à 14 jours. Pour ce qui est des infections urinaires associées aux soins, les C3G font là aussi partie du traitement probabiliste, avec adaptation secondaires aux données de l'antibiogramme, pour une durée totale de 7 à 14 jours (163). Ceci peut expliquer pourquoi les C3G étaient fréquemment utilisées dans notre cohorte. L'association pipéracilline-tazobactam est indiquée dans le traitement de nombreuses infections sévères, notamment nosocomiales et/ou en utilisation probabiliste (321).

Un des facteurs de risque d'acquisition de BHRé est l'administration d'antibiotique, sans qu'il y ait de consensus quant aux molécules incriminées. Cependant, quelques études désignent le métronidazole et les C3G (322) (323), et de façon plus récente l'association pipéracilline-tazobactam a pu être incriminée (81,324,325). L'exposition aux C3G est un des facteurs de risque le plus retrouvé dans notre population.

Dans notre cohorte, les patients colonisés à EPC avaient été exposés aux carbapénèmes (2 sur 9 soit près d'un quart). Ce facteur d'acquisition d'EPC est donc également retrouvé dans notre étude. Sakka et al. retrouvaient un chiffre similaire de prescription de carbapénèmes avec 20,7 % de patients porteurs d'ERG qui avaient été traités par ces molécules (65).

Durant l'hospitalisation avant transfert en SSRG, la moyenne du temps passé sous antibiotique par patient était de 29,98 jours. Sachant qu'il y avait une moyenne de 1,91 infection par patient pendant ce séjour, cette moyenne de temps est élevée pour le nombre d'infections à traiter. Les infections urinaires, pneumopathies et septicémies nécessitent en général entre 7 et 14 jours de traitements, même en cas d'infections nosocomiales (326). Nous rappelons que 68,76 % des patients avaient séjourné dans 2 services ou plus (SAU exclu) durant cette hospitalisation. Dans l'étude de Swaminathan et al., la durée de l'antibiothérapie était corrélée au risque d'acquisition d'EPC : le risque d'acquisition d'EPC augmentait de 4 % pour chaque jour d'antibiothérapie administrée (327). Notre travail suggère aussi que la durée cumulée de l'antibiothérapie pourrait avoir un rôle dans la colonisation à BHRé. Il est possible que la réévaluation de l'antibiothérapie n'était pas faite correctement et du fait des changements de services et donc d'équipe médicale, il aurait pu y avoir une certaine rupture dans le suivi de l'antibiothérapie, et la prescription aurait alors pu être prolongée sans réelle réévaluation, pouvant expliquer la longue durée des antibiothérapies dans notre cohorte. Dans le contexte d'hospitalisations prolongées de plus en plus fréquentes, de transferts inter services et pour améliorer le suivi des traitements antibiotiques durant un séjour hospitalier, un questionnaire spécifique de réévaluation d'une antibiothérapie à 48-72 heures a été créé par les services d'infectiologie du CHU de Strasbourg.

4.6. Dispositifs médicaux invasifs

Le recours à un dispositif invasif (sonde urinaire, cathéter veineux central) a été décrit comme facteur de risque d'acquisition de BHRé (64,65,77). Ce facteur a été retrouvé dans notre cohorte où 97,32 % des patients ont eu au moins un dispositif médical invasif, parmi eux 72,32 % des sondes urinaires, 96,43 % des cathéters veineux périphériques et 44,64 % des cathéters veineux centraux. Mathis et al. ont retrouvé une proportion similaire de sondes urinaires (66,67 %) et légèrement plus de cathéters veineux centraux (55,56 %) comme facteurs de risque d'acquisition de BHRé (70).

Il a également été retrouvé que le risque de colonisation était plus important chez les patients ayant bénéficié d'une ventilation mécanique (63), ce qui a concerné 43,75 % des patients de notre cohorte.

4.7. Séjour à l'étranger

Nous avons constaté que le pourcentage de patients (2,68 %) ayant séjourné à l'étranger durant l'année était minime par rapport aux données de la littérature : en 2021, 26 % des signalements d'EPC en France avaient un lien avec l'étranger, et 30 % pour les signalements d'ERG (40). D'ailleurs, durant le recueil de données, nous avons remarqué qu'aucune mention de voyage ou non figurait dans les autres dossiers médicaux. Il est possible qu'au vu de l'âge et du niveau de dépendance des patients de notre cohorte, il était supposé par le personnel médical que ces patients ne pouvaient pas voyager et donc que la question d'un séjour à l'étranger n'avait pas été posée. Ou bien si la question avait été posée, une réponse négative n'était pas notifiée dans le dossier.

Deux patients colonisés à EPC (soit 22,22 % de l'effectif des patients porteurs d'EPC) avaient voyagé à l'étranger durant l'année précédant leur hospitalisation. La source d'acquisition d'EPC pouvait donc être en lien avec l'étranger dans 22,22 % des cas seulement, ces résultats illustrent une circulation autochtone des EPC en ville ou une

transmission croisée intra hospitalière. Ce fait a d'ailleurs été relevé par le HCSP lors de la dernière actualisation des recommandations relatives aux BHRé, mais seulement comme un phénomène débutant (95).

4.8. Complications médicales

Trois patients (2,68 %) avaient développé une infection à BHRé de type urinaire basse à ERG vanA durant leur séjour en SSRG. Ce taux est nettement plus faible que celui rapporté dans la littérature, où un ratio infection/colonisation de l'ordre de 10 à 15 % est évoqué dans certaines études (99). Selon d'autres auteurs, entre 0,7 et 19,1 % des patients colonisés développent une infection à ERG (211).

Aucune infection à EPC n'a été notée dans notre travail, ce qui est nettement inférieur aux résultats d'une méta-analyse qui s'est intéressée à des études évoquant le passage d'une colonisation à EPC à une infection à EPC où l'on retrouvait un taux moyen de 16,5 % d'infection, variant de façon importante entre les études, entre 7,6 % et 44,4 % (278).

4.9. Lieu de vie avant hospitalisation et devenir

Un des facteurs d'acquisition de BHRé non retrouvé dans notre population est le fait de vivre en établissement de soins de longue durée. Les patients de notre cohorte vivaient à domicile pour 94,64 %. Cette proportion est comparable à celle retrouvée par Mathis et al. : 94,44 % des patients porteurs d'ERG vivaient à domicile (70). Après une première hospitalisation en SSRG, 62,50 % des patients de notre cohorte étaient retourné à leur domicile et 11,61 % étaient entrés en EHPAD. Dans l'étude de Humbert, 86 % des patients vivaient à domicile avant leur hospitalisation, 42 % y étaient retourné soit moins que dans notre cohorte après leur séjour en SSR et 30 % étaient entrés en EHPAD, soit plus que dans notre cohorte (294). Nous avons pu constater qu'il existait des difficultés à l'admission des patients porteurs de BHRé en EHPAD. Les mesures d'hygiène à prendre pour l'accueil de ces

patients étaient appliquées de façon inégales et variaient selon les établissements (328). La peur d'une dissémination de BHRé dans les établissements médico-sociaux était aussi répandue. De ce fait, peut-être que la prise en charge en rééducation fonctionnelle, durant le séjour en SSRG des patients de notre cohorte, avait été plus soutenue, ceci pour favoriser un plus grand nombre de retours à domicile. Nous avons pu objectiver ce gain d'indépendance fonctionnelle par l'amélioration globale des scores à l'échelle de Katz de notre cohorte entre l'entrée et la sortie du SSRG.

A noter un taux de décès durant le séjour hospitalier de 14,29 %. Ce chiffre est moindre que celui retrouvé par Sakka et al. dans leur étude sur les facteurs de risque de décès chez des patients colonisés à ERG : ceux-ci ont relevé un taux de mortalité de 24,5 % (65).

4.10. Ré hospitalisations

Les antécédents les plus retrouvés au sein de la cohorte sont ceux d'origine cardiovasculaires (66,96 %) et les troubles cognitifs (64,95 %). Ces antécédents, tout comme la survenue de pneumonie, l'âge élevé et les longues durées de séjours hospitaliers sont des facteurs de risque de ré-hospitalisation de la personne âgée (329) que nous avons relevé à une fréquence élevée dans nos résultats.

Dans notre étude, 15,18 % des patients avaient été ré-hospitalisés dans notre service de SSRG directement ou après un transfert depuis dans un service des HUS. Nous n'avions pas établi de délai de temps maximal entre la sortie de SSRG et la ré-hospitalisation. Nous n'avions pas relevé les ré-hospitalisations sans nouveau séjour en SSRG unité de cohorting, n'ayant pas la possibilité de recenser la totalité des ré-hospitalisations en dehors des HUS. Dans une étude de 2016, Tardivel et al. (330) trouvaient un taux de ré-hospitalisation à la sortie de SSRG dans les 90 jours qui suivaient à 18,4 %, superposable à notre cohorte. La même année sur la région Ile-de-France, l'Agence Régionale de Santé décrivait chez les patients âgés de 80 ans et plus un taux de ré-hospitalisation de 24 % à 90 jours de l'hospitalisation index (331). Contrairement au ressenti des soignants du SSRG de l'unité de

cohorting BHRe des HUS, le taux de ré-hospitalisation en SSRG de ces patients ne semble pas plus élevé que dans une population gériatrique standard. Cependant, il est difficile de conclure avec nos résultats.

4.11. Points forts et points faibles

Notre étude comporte plusieurs points forts.

Premièrement, elle est, à notre connaissance, basée sur la plus large cohorte de population gériatrique colonisée à BHRe en France.

Deuxièmement, cette étude a permis de mieux caractériser cette catégorie de patients, qui, dans la littérature, cumule les facteurs de risque d'acquisition de BHRe, mais dont l'étude des spécificités a peu été effectuée en France.

Puis, le faible nombre de critères d'exclusion a permis de limiter les biais de sélection, pour ainsi obtenir une population représentative des patients colonisés à BHRe nécessitant une prise en charge en SSRG aux HUS.

Enfin, l'exhaustivité des caractéristiques recueillies pourrait permettre leur utilisation dans une autre étude sur cette population.

Cependant, l'étude a plusieurs limites.

Tout d'abord, elle est rétrospective et observationnelle. Bien que la revue des dossiers ait été la plus systématique possible, certaines données étaient manquantes, et d'autres critères d'intérêt n'avaient pas pu être recueillis. Par exemple, l'évaluation de la fragilité de nos patients était impossible par des échelles validées par manque d'information.

Ensuite, cette étude est monocentrique, et les données sont tirées de dossiers médicaux d'un hôpital universitaire. Les pratiques médicales ne sont pas représentatives de celles de

l'ensemble des établissements du territoire français. Les données ne sont donc pas extrapolables à toute la population de personnes âgées porteuses de BHRé.

Par ailleurs, nous avons été limités dans le recueil de certaines données comme l'existence d'une hospitalisation antérieure dans l'année précédant la découverte d'une BHRé ou encore les ré-hospitalisations dans d'autres établissements que les HUS. N'ayant pas accès aux données des établissements hors HUS, nous ne pouvons pas être sûrs de l'historique de toutes les hospitalisations des patients.

Enfin, l'étude s'est achevée le 29 mars 2020, date de la fin du cohorting SSRG-BHRé avec poursuite d'hospitalisation de patients porteurs de BHRé sous forme de regroupement. Or la pandémie à COVID-19 qui avait débuté en février 2020 a pu entraîner un biais de recrutement. En effet, à cette époque, il y avait eu une priorisation des analyses de laboratoire en faveur du dépistage de COVID-19 plutôt que des BHRé avec diminution de la réalisation des tests de dépistages à la recherche de BHRé. Il est donc très probable que des patients colonisés à BHRé n'aient pas été détectés, et que malgré un besoin de séjour en SSRG, ils n'aient pas pu en bénéficier. De plus, à partir de mars 2020, le nombre d'hospitalisation pour d'autres motifs qu'une infection à COVID-19 avait drastiquement chuté aux HUS (transformation des services en unité COVID-19, déprogrammation des chirurgies non urgentes (332), appel à la population de ne pas engorger les urgences, peur d'être contaminé par le COVID en cas d'hospitalisation (333)) pouvant là encore réduire le nombre de patients porteurs de BHRé nécessitant une hospitalisation en SSRG.

4.12. Perspectives

Les résultats de cette étude amènent plusieurs réflexions.

Un des facteurs de risque d'acquisition d'ERG et d'EPC est la prise d'antibiotiques. Il faut donc prescrire les traitements antibiotiques de façon raisonnée et respecter les durées de traitement recommandées. Il convient également d'adapter le traitement antibiotique après

réception d'un antibiogramme s'il a été réalisé en choisissant la molécule ayant le spectre le plus étroit. Il est indispensable de respecter les règles de bonne prescription et d'adopter une stratégie d'épargne de certains antibiotiques de dernière ligne tels que les carbapénèmes, notamment en traitement probabiliste.

Il paraît également intéressant de pouvoir accéder au « dossier antibiotique » d'un patient afin de savoir quelle molécule a été prescrite, dans quelle indication et pour quelle durée. En effet, nous avons relevé la difficulté du suivi des antibiothérapies prescrites pour un même patient, notamment suite à de nombreux transferts inter services. En plus de la réévaluation des antibiothérapies existantes, il serait intéressant d'évaluer l'impact d'une nouvelle fiche de suivi des infections survenues lors d'une hospitalisation et des antibiothérapies utilisées (molécules, voie d'administration et durée). Cette fiche, à remplir lors de l'entrée du patient en service et à compléter tout au long de l'hospitalisation, pourrait permettre un suivi plus détaillé et améliorer la continuité des soins.

Enfin, nous avons constaté un nombre élevé de retours à domicile après le séjour en SSRG. Une éducation thérapeutique des patients porteurs de BHRé sur les mesures d'hygiène à adopter (lavage des mains, utilisation de solutions hydro alcooliques, pas de partage du linge de toilette) est absolument indispensable pour éviter la propagation de ces germes en ville. Un rappel aux médecins généralistes de ces mêmes mesures d'hygiène et sur les BHRé pourrait également être une piste intéressante. En effet, des études sur le territoire français portant sur les connaissances des médecins généralistes sur les BHRé révélaient un manque d'information important sur le sujet (334,335).

CONCLUSION

L'antibiorésistance et l'émergence des BHRé sont un enjeu majeur de santé publique au niveau mondial. La situation épidémiologique en France est une des plus favorables dans le monde, avec des taux d'infection à BHRé très faibles et une diffusion qui reste sporadique ou limitée. La population mondiale vieillit et l'âge est, entre autres, un facteur de risque d'acquisition de BHRé.

Nous avons voulu savoir si des personnes âgées porteuses de BHRé présentaient des profils particuliers. Nous avons donc réalisé une étude descriptive monocentrique non interventionnelle rétrospective sur données dont l'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de patients porteurs de BHRé hospitalisés en service de SSRG dans une unité de cohorting entre le 16 avril 2019 et le 29 mars 2020.

Nous avons inclus 112 patients, autant d'hommes que de femmes, d'âge moyen 80,90 ans, dont la majorité vivait à domicile avant hospitalisation (94,64 %). Les BHRé retrouvées étaient les suivantes : 91,96 % d'ERG seuls, 4,46 % d'EPC seules et 3,57 % de colonisation concomitante par ERG et EPC. Pour ce qui est des patients porteurs exclusifs d'ERG, le mécanisme de résistance prédominant était vanA à 69,90 %, les EPC majoritairement retrouvées étaient des *K. pneumoniae* et le mécanisme de résistance principal était OXA-48 (60 %). Nous avons observé une co-colonisation par BHRé et au moins une BMR dans 58,93 % des cas, près d'une fois sur deux, il s'agissait d'une BLSE. Une seule co-colonisation ERG-SARM a été observée. Le taux de transmission croisée était relativement faible, 9,82 %. Les principaux facteurs de risque de portage de BHRé connus chez des patients plus jeunes étaient retrouvés dans notre cohorte : insuffisance rénale chronique (80,36 %), hémodialyse (11,61 %), diabète de type 2 (33,03 %), immunosuppression (21,43 %), néoplasie active (24,11 %), transplantation rénale avec prise de traitements immunosuppresseurs (5,36 %) et recours à un dispositif invasif (97,32 %).

Les services à risque d'acquisition de BHRe ont également été identifiés (réanimation pour 1/3 et néphrologie pour 21,43 % des patients) de même que les séjours dans plusieurs services (2 services ou plus (SAU exclu) pour 68,76 % des patients) avec une durée moyenne de séjour avant transfert en SSRG longue de 44,24 jours. Pour ce qui est de l'administration d'antibiotiques, celle-ci concernait la quasi-totalité de notre cohorte (94,64 %) avec une prédominance de C3G dans 73,58 % des cas, et des administrations de plusieurs lignées d'antibiotiques (3 ou plus de 3 dans 58,49 % des cas). Ces antibiotiques avaient été prescrits pour traiter des pneumopathies, des infections urinaires et des septicémies pour une durée moyenne de 29,98 jours. Le ratio colonisation / infection était très faible dans notre étude avec 2,68 % de patients qui avaient développé une infection à BHRe de type urinaire basse à ERG vanA durant leur séjour en SSRG. Nous avons un taux de décès de 14,29 % et 15,18 % de patients nécessitaient une ré hospitalisation ultérieure en SSRG.

Même si notre cohorte présente de nombreux points communs avec les cohortes de patients porteurs de BHRe de la population générale, des caractéristiques particulières sont à relever : il s'agit d'une population avec des comorbidités nombreuses, une complexité de prise en charge et une perte d'indépendance fonctionnelle secondaire à l'hospitalisation dont la prise en charge en rééducation fonctionnelle a néanmoins permis d'organiser des retours à domicile dans 62,50 % des cas.

L'analyse des hospitalisations précédant le séjour en SSRG a ainsi montré une consommation importante d'antibiotiques à large spectre, un nombre élevé de molécules utilisées et des durées d'antibiothérapie longues. La prescription raisonnée d'antibiotiques est un point essentiel dans la lutte contre l'antibiorésistance et l'acquisition des BHRe.

La prise en charge des patients porteurs de BHRe ne se limite pas au dépistage et à l'isolement. Les unités de cohorting permettent certes de limiter la diffusion des BHRe, mais le rappel régulier des règles d'hygiène hospitalière (précautions standard et complémentaires), l'éducation des patients porteurs aux mesures d'hygiène et l'information

de tous les acteurs intervenant dans la prise en charge de ces patients sont autant d'éléments ayant fait leur preuve pour limiter la propagation des BHRé.

VU

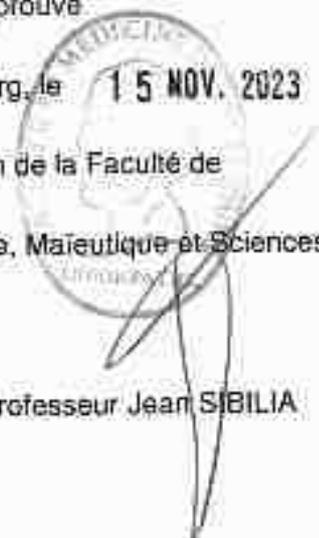
Strasbourg, le 3 Novembre 2023

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Thomas VOGEL



VU et approuvé
Strasbourg, le 15 NOV. 2023
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



ANNEXES

Annexe 1 : Données recueillies

Caractéristiques démographiques

Sexe
Age
Voyage à l'étranger dans l'année précédant l'hospitalisation

Caractéristiques microbiologiques

Statut BHRé Avant ce séjour hospitalier
ERG vanA ou vanB
EPC (OXA-48, VIM, NDM)
Portage concomitant de BMR Type de BMR

Comorbidités

Antécédents cardiologiques
Pathologies pulmonaires chroniques
Antécédents digestifs et hépato-bilio-pancréatiques
Stade d'insuffisance rénale chronique
Antécédents oncologiques
Transplantation
Diabète
Etat nutritionnel Albuminémie
Indice de masse corporelle
Facteurs d'immunosuppression
Score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge

Comorbidités gériatriques

Groupe iso-ressource
Echelle des activités of daily living de Katz
Echelle de Braden
Incontinence urinaire et/ou fécale
Score du Mini Mental State Examination
Type de démence

Caractéristiques de l'hospitalisation avant le séjour en SSRG

Durée
Service(s) d'hospitalisation
Motif d'hospitalisation
Problématique infectieuse
Antibiothérapie administrée Nombre de lignes successives
Molécules
Durées
Dispositifs médicaux invasifs
Prise d'inhibiteur de la pompe à protons

Caractéristiques du séjour en SSRG

Durée

Nombre de séjour en SSRG après un événement aigu

Complications durant le séjour

Devenir

Tableau 2. Instrument de mesure du risque d'escarre de Braden.

Nom du patient :	Nom de l'évaluateur :			Date de l'évaluation :				
PERCEPTION SENSORIELLE Capacité à répondre de manière adaptée à l'inconfort provoqué par la pression	1. Complètement limité : aucune réaction (plainte, action) à la douleur, due à une diminution de la conscience ou aux effets de sédatifs, OU incapacité à sentir la douleur presque sur toute la surface du corps.	2. Très limité : répond seulement à la douleur. Ne peut communiquer son inconfort excepté par des plaintes ou de l'agitation, OU altération de la sensibilité qui limite la capacité à sentir la douleur ou l'inconfort sur la moitié du corps.	3. Légèrement diminué : répond aux commandes verbales, mais ne peut pas toujours communiquer son inconfort ou son besoin d'être tourné, OU a une sensibilité diminuée qui limite sa capacité à sentir la douleur ou l'inconfort à l'un des deux membres inférieurs ou aux deux.	4. Aucune diminution : répond aux commandes verbales. N'a aucun déficit sensoriel qui limite sa capacité à sentir et à exprimer sa douleur et son inconfort.				
HUMIDITÉ Degré d'humidité auquel est exposée la peau	1. Constamment mouillé : la peau est presque continuellement en contact avec la transpiration, l'urine, etc. L'humidité de la peau est observée à chaque fois que le patient est tourné ou mobilisé.	2. Humide : la peau est souvent mais pas toujours humide. La literie doit être changée au moins une fois par équipe.	3. Humidité occasionnelle : la peau est occasionnellement humide, un changement de la literie est nécessaire environ une fois par jour.	4. Rarement humide : la peau est généralement sèche ; la literie est changée selon les habitudes de l'équipe.				
ACTIVITÉ Degré d'activité physique	1. Alité : confiné au lit.	2. Au fauteuil : capacité à marcher très limitée ou inexistante. Ne peut supporter son propre poids et/ou doit être aidé au fauteuil ou fauteuil roulant.	3. Marche occasionnellement : marche occasionnellement durant la journée mais sur de petites distances avec ou sans aide. Passe la grande majorité du temps au lit ou au fauteuil.	4. Marche fréquemment : marche en dehors de sa chambre au moins 2 fois par jour et dans sa chambre au moins une fois toutes les 2 heures durant la journée.				
MOBILITÉ Capacité à changer et à contrôler la position du corps	1. Complètement immobile : ne peut effectuer le moindre changement de position du corps ou de ses extrémités sans aide.	2. Très limité : effectue occasionnellement de légers changements de position du corps et de ses extrémités mais incapacité à effectuer de manière autonome de fréquents et importants changements de position.	3. Légèrement limité : effectue seul de fréquents petits changements de position du corps et de ses extrémités.	4. Aucune limitation : effectue des changements de position majeurs et fréquents sans aide.				
NUTRITION Habitudes alimentaires	1. Très pauvre : ne mange jamais un repas complet. Mange rarement plus du tiers des aliments proposés. Mange 2 rations de protéines ou moins par jour (viande ou produits laitiers). Boit peu. Ne prend pas de suppléments alimentaires liquides, OU est à jeun et/ou est hydraté par voie orale ou intraveineuse depuis plus de cinq jours.	2. Probablement inadéquate : mange rarement un repas complet et mange en général seulement la moitié des aliments proposés. Prend seulement 3 rations de viande ou des produits laitiers par jour. Peut prendre occasionnellement un supplément diététique, OU reçoit moins que la quantité optimale requise par un régime liquide ou par sonde.	3. Adéquate : mange plus de la moitié des repas. Mange 4 rations de protéines (viande, produits laitiers) par jour. Refuse occasionnellement un repas, mais généralement prend un supplément alimentaire s'il est proposé, OU est alimenté par sonde ou nutrition parentérale, adaptée à la plupart de ses besoins nutritionnels.	4. Excellente : mange presque la totalité de chaque repas. Ne refuse jamais un repas. Prend habituellement au moins quatre rations de viande ou de produits laitiers par jour. Mange occasionnellement entre les repas. Ne requiert aucun supplément alimentaire.				
FRICION ET CISAILLEMENT	1. Problème : requiert une assistance modérée à complète pour se mobiliser. Se relever complètement dans le lit sans glisser sur les draps est impossible. Glisse fréquemment dans le lit ou le fauteuil, nécessite de fréquents repositionnements avec un maximum d'aide. Spasticité, contractures, ou agitation provoquent presque constamment des frictions.	2. Problème potentiel : se mobilise difficilement ou requiert un minimum d'aide pour le faire. Durant le transfert, la peau glisse contre les draps, la chaise, les contention ou autres appareillages. Garde la plupart du temps une relation bonne position au fauteuil ou au lit, mais glisse occasionnellement vers le bas.	3. Aucun problème apparent : se mobilise seul au lit et au fauteuil et a suffisamment de force musculaire pour se soulever complètement durant le transfert. Garde en tout temps une bonne position au lit et au fauteuil.					
Score total								

Un score total de 23 points est possible. Plus le score est bas (15 ou moins), plus l'individu a de risque de développer une escarre.

Traduit de l'anglais par l'ANAES.

**Annexe 4 : Grille d'évaluation de l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne
de Katz (337)**

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	

Meilleur score = 6. Score < 3 = dépendance majeure;

score = 0 : dépendance totale pour toutes les activités

Source : Katz S. et al. *Progress in the development of the index of ADL*
Gerontologist, 1970; 10 : 29-30.

Annexe 5 : score de comorbidités de Charlson pondéré par l'âge (338)

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
	Lymphome
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

Interprétation :

Score	Mortalité à 1 an	Score	Mortalité à 10 ans
0	12%	0	8%
1-2	26%	1	25%
3-4	52%	2	48%
≥ 5	85%	≥ 3	59%

BIBLIOGRAPHIE

1. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. janv 2019;19(1):56-66.
3. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. févr 2022;399(10325):629-55.
4. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist*. 2016;80.
5. Haut conseil de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé). 2013 juill p. 77.
6. Song JY, Cheong HJ, Jo YM, Choi WS, Noh JY, Heo JY, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization before admission to the intensive care unit: A clinico-epidemiologic analysis. *Am J Infect Control*. nov 2009;37(9):734-40.
7. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia: Risk Factors for Infection. *Clin Infect Dis*. mai 1995;8.
8. Rice L. Emergence of Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Emerg Infect Dis*. avr 2001;7(2):183-7.
9. Observatoire des territoires, de Lapasse B. Le vieillissement de la population et ses enjeux - Fiche d'analyse de l'Observatoire des territoires 2017. Commissariat général à l'égalité des territoires; 2018 janv p. 17.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. mars 2012;18(3):268-81.
11. Santé Publique France. www.santepubliquefrance.fr. [cité 6 mai 2022]. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

12. Landecker H. Antibiotic Resistance and the Biology of History. *Body Soc.* déc 2016;22(4):19-52.
13. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Exp Biol Med.* 1 déc 1942;51(3):386-9.
14. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 nov p. 139.
15. Uttley AHC, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect.* août 1989;103(1):173-81.
16. Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P, Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother.* août 2003;52(Issue 2):159-61.
17. Hénard S, Jouzeau N, Simon L, Rabaud C. Guide pratique pour la prise en charge d'une épidémie à ERG. *Cent Coord Lutte Contre Infect Nosocomiales Est.* 2008;154.
18. C Reygaert W, Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.
19. Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important! 2010;42:16.
20. Muylaert A, Mainil J. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". *Ann Med Vét Univ Liège.* 2012;156:109-23.
21. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* nov 1983;11(6):315-7.
22. Girlich D, Bonnin RA, Dortet L, Naas T. Genetics of Acquired Antibiotic Resistance Genes in *Proteus* spp. *Front Microbiol.* 21 févr 2020;11:256.
23. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. 2005;365:9.
24. Jackson SS, Thom KA, Magder LS, Stafford KA, Johnson JK, Miller LG, et al. Patient contact is the main risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus* contamination of healthcare workers' gloves and gowns in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2018;39(9):1063-7.
25. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Antibiotic Resistance Effects of Biocides. Bruxelles, Belgique: Commission Européenne; 2009 janv p. 87.
26. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022 : 2020 data. LU: Publications Office; 2022. 136 p.

27. Organisation mondiale de la Santé. Manuel de l'OMS pour la mise en œuvre des plans d'action nationaux de lutte contre la résistance aux antimicrobiens : recommandations pour le secteur de la santé humaine. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2022. 69 p.
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2013 nov p. 16.
29. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. 28 p.
30. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/initiatives/glass>
31. Organisation Mondiale de la Santé E, Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017;7.
32. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, et al. Control of Vancomycin-Resistant Enterococcus in Health Care Facilities in a Region. *N Engl J Med*. 10 mai 2001;344(19):1427-33.
33. Johnston BL, Conly JM. Vancomycin-Resistant Enterococci in Canada Revisited. *Can J Infect Dis*. 2000;11(3):127-31.
34. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; 2022 juin p. 43.
35. Organisation mondiale de la Santé. Programme de travail européen, 2020-2025 : une unité d'action pour une meilleure santé. Copenhague: Bureau régional de l'OMS pour l'Europe; 2021 p. 54.
36. République française. Décret no 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. 2001 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000579496>
37. Berger-Carbonne A., Blankaert K., Cerf E., Champion B., Marty L., Nion-Huang M., et al. La lettre du signalement, mai 2022. *Santé Publique France*; 2022.
38. Subiros M, Bervas, C, Venier A-G., Colomb-Cotinat, M, Soing Altrach S., Ponties V., et al. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. *Bull Épidémiologique Hebd*. 3 nov 2016;(24-25):419-27.
39. Santé Publique France, Ponties V, Savitch Y, Dortet L, Naas T, Bernet C, et al. Épisodes impliquant des EPC – Bilan épidémiologique national au 31 décembre 2015. 2015 p. 1-32.
40. Blankaert K., Champion B., Marty L., Nion-Huang M., Poujol I., Renard-Dubois S., et al. La Lettre du signalement (avril 2021). *Santé publique France*; 2021 p. 17.

41. Uttley AnneHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-Resistant Enterococci. *The Lancet*. janv 1988;331(8575-8576):57-8.
42. Leclercq R, Coignard, Bruno. Les entérocoques résistants aux glycopeptides : situation en France en 2005. *Bull Epidémiologique Hebd*. 28 mars 2006;(13/2006):85-7.
43. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical Yearly Usage of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 1998;42(5):1303-4.
44. Levine DP. Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2006;42(Supplement_1):S5-12.
45. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Ross GT, Wellman WE. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 17 oct 1956;31(21):564-82.
46. Frieden TR, Munsiff SS, Williams G, Faur Y, Kreiswirth B, Low DE, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *The Lancet*. juill 1993;342(8863):76-9.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin--United States, 1989-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 6 août 1993;42(30):597-9.
48. Bonten MJM, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, et al. The Role of « Colonization Pressure » in the Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci: An Important Infection Control Variable. *Arch Intern Med*. 25 mai 1998;158(10):1127.
49. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *The Lancet*. déc 1996;348(9042):1615-9.
50. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. mars 2008;8(3):159-66.
51. Haut Conseil de Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010 févr p. 1-71.
52. Mckenna M. Antibiotic resistance: the last resort. *Nature*. 25 juill 2013;(499):3.
53. Haut Conseil de Santé Publique. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger, 2ème version. 2010 oct p. 1-41.
54. Kang J, Li G, Ma M, Lan M, Kang Y, Yang N, et al. Evidence of Sharing of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Between Intensive Care Unit Patients and the Environment. *Infect Drug Resist*. déc 2022;Volume 15:7831-9.
55. Kachalov VN, Nguyen H, Balakrishna S, Salazar-Vizcaya L, Sommerstein R, Kuster SP, et al. Identifying the drivers of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a European level. Wodarz D, éditeur. *PLOS Comput Biol*. 29 janv 2021;17(1):e1008446.

56. Mission SPARES. Rapport d'évaluation Eva-BHRe. Prévention de la transmission des BHRe en établissement de santé en 2020-2021. Santé publique France; 2022 mars p. 70.
57. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, *bla*_{NDM-1}, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2009;53(12):5046-54.
58. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J, The European Ndm-1 Survey Participants C. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Eurosurveillance.* 18 nov 2010;15(46):1-10.
59. Timmers GJ, Van Der Zwet WC, Simoons-Smit IM, Savelkoul PHM, Meester HHM, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic: VRE Outbreak in a Haematology Unit. *Br J Haematol.* mars 2002;116(4):826-33.
60. Ulrich N. Outbreaks caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments: A systematic review. *Heliyon.* nov 2017;3(12):19.
61. De Giglio O, Narracci M, Apollonio F, Triggiano F, Acquaviva MI, Caroppo C, et al. Microbiological and chemical characteristics of beaches along the Taranto Gulf (Ionian Sea, Southern Italy). *Environ Monit Assess.* juin 2022;194(6):448.
62. Lusignani LS. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011–2016) case-control study. 2020;10.
63. López-Luis BA, Sifuentes-Osornio J, Lambraño-Castillo D, Ortiz-Brizuela E, Ramírez-Fontes A, Tovar-Calderón YE, et al. Risk factors and outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteraemia: A 10-year study in a tertiary-care centre in Mexico City. *J Glob Antimicrob Resist.* mars 2021;24:198-204.
64. Fossi Djembi L, Hodille E, Chomat-Jaboulay S, Coudrais S, De Santis N, Gardes S, et al. Factors associated with Vancomycin-resistant *Enterococcus* acquisition during a large outbreak. *J Infect Public Health.* mars 2017;10(2):185-90.
65. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect.* janv 2008;14(1):14-21.
66. Ford CD, Lopansri BK, Gazdik MA, Snow GL, Webb BJ, Konopa KL, et al. The clinical impact of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation. *Transpl Infect Dis.* oct 2015;17(5):688-94.
67. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE Colonization in Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis of Published Studies: MRSA and VRE in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* août

2014;14(8):1887-94.

68. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. *Infection*. déc 2014;42(6):1013-22.

69. Vasilakopoulou A, Karakosta P, Vourli S, Tarpatzi A, Varda P, Kostoula M, et al. Gastrointestinal Carriage of Vancomycin-Resistant Enterococci and Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Endemic Setting: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes. *Front Public Health*. 18 mars 2020;8:55.

70. Mathis B, Haïne M, Girard R, Bonnefoy M. Risk factors for vancomycin-resistant enterococcus acquisition during a large outbreak in patients aged 65 years and older. *BMC Geriatr*. déc 2019;19(1):377.

71. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK. Patients in Long-Term Care Facilities: A Reservoir for Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2002;34(4):441-6.

72. A Data-Driven Framework for Identifying Intensive Care Unit Admissions Colonized With Multidrug-Resistant Organisms. *Front Public Health*. 2022;10:17.

73. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MMS, Busuttill RW, et al. Outcomes of Colonization with MRSA and VRE Among Liver Transplant Candidates and Recipients. *Am J Transplant*. août 2008;8(8):1737-43.

74. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al. Vancomycin-Resistant Enterococcal Colonization and Infection in Liver Transplant Candidates and Recipients: A Prospective Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 12 déc 2005;9.

75. Barbosa D, Lima L, Silbert S, Cendoroglo M, Draibe S, Camargo L, et al. Evaluation of the Prevalence and Risk Factors for Colonization by Vancomycin-Resistant Enterococcus Among Patients on Dialysis. *Am J Kidney Dis*. août 2004;44:7.

76. Tetsuka N, Hirabayashi A, Matsumoto A, Oka K, Hara Y, Morioka H, et al. Molecular epidemiological analysis and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in a Japanese university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. déc 2019;8(1):126.

77. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, Haider S, Alluri KC, Datta S, et al. Risk Factors for Colonization due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae among Patients: Exposed to Long-Term Acute Care and Acute Care Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. avr 2014;35(4):398-405.

78. Prasad N, Labaze G, Kopacz J, Chwa S, Platis D, Pan CX, et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Clostridium difficile* among residents of a long-term care facility in New York City. *Am J Infect Control*. mai 2016;44(5):525-32.

79. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. déc 2009;30(12):1180-5.

80. Gomides MDA, Fontes AM de S, Silveira AOSM, Matoso DC, Ferreira AL, Sadoyama G. The importance of active surveillance of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) in colonization rates in critically ill patients. Karunasagar I, éditeur. PLOS ONE. 20 janv 2022;17(1):1-14.
81. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed.* juin 2017;35(6):333-7.
82. Segagni Lusignani L, Presterl E, Zatorska B, Van den Nest M, Diab-Elschahawi M. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011–2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2020;9(1):18.
83. Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amin IM, How KB, Tan KY, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2015;4(1):26.
84. Hilliquin D., Lomont A., Neulier C., Thepot-Seegers V., Legay C., Merrer J., et al. Facteurs de risque d'acquisition d'EPC dans la population des patients identifiés comme contacts : étude multicentrique rétrospective. XXVIIe Congrès Natl Société Fr D'Hygiène Hosp. juin 2016;1-236.
85. Mehta AC, Muscarella LF. Bronchoscope-Related "Superbug" Infections. *Chest.* févr 2020;157(2):454-69.
86. Godron A., Courbi V., Berçot B., Mégarbane B., Dudoignon E., Depret F., et al. Infections à entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) : étude de cohorte rétrospective. *Médecine Mal Infect Form.* 1 juin 2022;1(2):33-4.
87. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Actualisation des précautions standard [Internet]. 2017. (Revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière; vol. XXV). Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/actualisation-precautions-standard-2017>
88. Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination*: *Crit Care Med.* avr 2012;40(4):1045-51.
89. Kilinc FS. A Review of Isolation Gowns in Healthcare: Fabric and Gown Properties. *J Eng Fibers Fabr.* sept 2015;10(3):155892501501000.
90. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations nationales, Prévention de la transmission croisée: précautions complémentaires contact, Consensus formalisé d'experts, Avril 2009. 2009. (Revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière; vol. XVII).
91. Lagier JC, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect.* déc 2012;18(12):1185-93.
92. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* déc 2006;6(1):130.

93. Pennycook JH, Scanlan PD. Ecological and Evolutionary responses to Antibiotic Treatment in the Human Gut Microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 8 sept 2021;45(5):fuab018.
94. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of Antibiotic Therapy on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Stool of Colonized Patients. *N Engl J Med.* 28 déc 2000;343(26):1925-32.
95. Haut conseil de la santé publique. Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). 2019.
96. Diene SM, Rolain JM. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species. *Clin Microbiol Infect.* sept 2014;20(9):831-8.
97. Faron ML, Ledebour NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant Enterococcus in the Health Care Setting. Kraft CS, éditeur. *J Clin Microbiol.* oct 2016;54(10):2436-47.
98. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance.* 12 nov 2015;20(45).
99. Lucet JC, Andremont A, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG): situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir. *Bull Épidémiologique Hebd.* 4 nov 2008;(41-42):386-9.
100. DiazGranados CA, Zimmer SM, Mitchel K, Jernigan JA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1 août 2005;41(3):327-33.
101. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Emerg Infect Dis.* juill 2014;20(7):1170-5.
102. Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with *Enterobacteriaceae*: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* déc 2021;11(12):e054971.
103. Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant Enterococcus faecalis infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2009;65(2):175-9.
104. Olearo F, Both A, Belmar Campos C, Hilgarth H, Klupp EM, Hansen JL, et al. Emergence of linezolid-resistance in vancomycin-resistant Enterococcus faecium ST117 associated with increased linezolid-consumption. *Int J Med Microbiol.* févr 2021;311(2):151477.
105. Zouari A, Auger G, Nogues S, Collet A, Lecourt M, Guérin François, et al. Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020. *Bull*

Epidémiologique Hebd. 2021;(18-19):6.

106. Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. médecine/sciences. nov 2010;26(11):936-42.

107. Mootien JY, Zahar JR. Entérobactéries productrices de carbapénémases en médecine intensive: thérapeutique. Vincent F, éditeur. Médecine Intensive Réanimation. juill 2018;27(4):372-80.

108. Santé Publique France. Surveillance sanitaire en région Bourgogne et Franche-Comté. Point au 24 novembre 2016. [Internet]. 2016 [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/bourgogne-franche-comte2/surveillance-sanitaire-en-region-bourgogne-et-franche-comte.-point-au-24-novembre-2016>

109. Jousset AB. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 / Characteristics and evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriales in France, 2012-2020. 2021;(18-19):8.

110. Tan X, Kim HS, Baugh K, Huang Y, Kadiyala N, Wences M, et al. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacteriales. Infect Drug Resist. janv 2021;Volume 14:125-42.

111. Sreenivasan P, Sharma B, Kaur S, Rana S, Biswal M, Ray P, et al. In-vitro susceptibility testing methods for the combination of ceftazidime-avibactam with aztreonam in metallo-beta-lactamase producing organisms: Role of combination drugs in antibiotic resistance era. J Antibiot (Tokyo). août 2022;75(8):454-62.

112. Wang S, Liu H, Mao J, Peng Y, Yan Y, Li Y, et al. Pharmacodynamics of Linezolid Plus Fosfomycin Against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in a Hollow Fiber Infection Model. Front Microbiol. 14 déc 2021;12:779885.

113. Zong TX, Silveira AP, Morais JAV, Sampaio MC, Muehlmann LA, Zhang J, et al. Recent Advances in Antimicrobial Nano-Drug Delivery Systems. Nanomaterials. 29 mai 2022;12(11):1855.

114. Tan S, Hua X, Xue Z, Ma J. Cajanin Stilbene Acid Inhibited Vancomycin-Resistant *Enterococcus* by Inhibiting Phosphotransferase System. Front Pharmacol. 15 avr 2020;11:473.

115. D'Andrea MM, Marmo P, Henrici De Angelis L, Palmieri M, Ciacci N, Di Lallo G, et al. ϕ BO1E, a newly discovered lytic bacteriophage targeting carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of the pandemic Clonal Group 258 clade II lineage. Sci Rep. déc 2017;7(1):2614.

116. Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, Eggers P, McDougal LK, Albrecht VS. Report of the 13th Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolate from the United States. Forbes BA, éditeur. J Clin Microbiol. mars 2014;52(3):998-1002.

117. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 11 févr 2020;323(6):527.

118. García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. Clin Microbiol Rev. 20 mars 2019;32(2):e00058-18.
119. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. Int J Syst Bacteriol. 1 janv 1984;34(1):31-4.
120. Hartke A, Giard JC, Laplace JM, Auffray Y. Survival of *Enterococcus faecalis* in an Oligotrophic Microcosm: Changes in Morphology, Development of General Stress Resistance, and Analysis of Protein Synthesis. Appl Environ Microbiol. nov 1998;64(11):4238-45.
121. Neely AN, Maley MP. Survival of Enterococci and Staphylococci on Hospital Fabrics and Plastic. :3.
122. Lee AS, White E, Monahan LG, Jensen SO, Chan R, van Hal SJ. Defining the Role of the Environment in the Emergence and Persistence of *vanA* Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) in an Intensive Care Unit: A Molecular Epidemiological Study. Infect Control Hosp Epidemiol. juin 2018;39(6):668-75.
123. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. Epidemiological Study of Hospital-Acquired Infection with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: Possible Transmission by an Electronic Ear-Probe Thermometer. Infect Control Hosp Epidemiol. nov 1997;18(11):771-3.
124. Foulquié Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. Int J Food Microbiol. janv 2006;106(1):1-24.
125. Manolopoulou E, Sarantinopoulos P, Zoidou E, Aktypis A, Moschopoulou E, Kandarakis IG, et al. Evolution of microbial populations during traditional Feta cheese manufacture and ripening. Int J Food Microbiol. avr 2003;82(2):153-61.
126. Faccia M, Natrella G, Gambacorta G, Trani A. Cheese ripening in nonconventional conditions: A multiparameter study applied to Protected Geographical Indication Canestrato di Moliterno cheese. J Dairy Sci. janv 2022;105(1):140-53.
127. Mannu L, Paba A. Genetic diversity of lactococci and enterococci isolated from home-made Pecorino Sardo ewes' milk cheese. J Appl Microbiol. janv 2002;92(1):55-62.
128. Allwood JG, Wakeling LT, Bean DC. Fermentation and the microbial community of Japanese *koji* and *miso*: A review. J Food Sci. juin 2021;86(6):2194-207.
129. Sabia C, Messi P, de Niederhausern S, Manicardi G, Bondi M. Study of two bacteriocins produced by *Enterococcus casseliflavus* and *Ent. faecalis*. Lett Appl Microbiol. févr 2004;38(2):99-105.
130. Thiercelin ME. Morphologie et modes de reproduction de l'enterocoque. CR Soc Biol. 1899;(11):551-3.
131. Thiercelin ME, Jouhaud L. Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin

susceptible de devenir pathogène. CR Soc Biol. 1899;(5):269-71.

132. Lancefield RC. A SEROLOGICAL DIFFERENTIATION OF HUMAN AND OTHER GROUPS OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI. J Exp Med. 1933;57(4):571-95.

133. Monstein HJ, Quednau M, Samuelsson A, Ahrné S, Isaksson B, Jonasson J. Division of the genus *Enterococcus* into species groups using PCR-based molecular typing methods. Microbiology. 1 mai 1998;144(5):1171-9.

134. Aguilar-Galvez A, Dubois-Dauphin R, Destain J, Campos D, Thonart P. Les entérocoques : avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). Biotechnol Agron Soc Env. 2012;16(1):67-76.

135. Parte AC, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff JP, Reimer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. Int J Syst Evol Microbiol. 1 nov 2020;70(11):5607-12.

136. Byappanahalli MN, Nevers MB, Korajkic A, Staley ZR, Harwood VJ. Enterococci in the Environment. Microbiol Mol Biol Rev. déc 2012;76(4):685-706.

137. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe : annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2010. Stockholm: Publications Office; 2011.

138. Lebreton F, Manson AL, Saavedra JT, Straub TJ, Earl AM, Gilmore MS. Tracing the Enterococci from Paleozoic Origins to the Hospital. Cell. mai 2017;169(5):849-861.e13.

139. Mundt JO. Occurrence of Enterococci in Animals in a Wild Environment'. APPL MICROBIOL. :5.

140. Layton BA, Walters SP, Lam LH, Boehm AB. *Enterococcus* species distribution among human and animal hosts using multiplex PCR. J Appl Microbiol. août 2010;109(2):539-47.

141. Martin JD, Mundt JO. Enterococci in Insects. Appl Microbiol. oct 1972;24(4):575-80.

142. Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of Bacterial Groups within Human Fecal Flora by Oligonucleotide Probe Hybridization. Appl Environ Microbiol. mai 2000;66(5):2263-6.

143. Lebreton F, Willems RJJ, Gilmore MS. Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. p. 5-63.

144. Martínez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of Environmental Contamination as a Risk Factor for Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients Treated in a Medical Intensive Care Unit. Arch Intern Med. 8 sept 2003;163(16):1905.

145. European Parliament, Council of the European Union. DIRECTIVE (UE) 2020/2184 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte). 2020.

146. Berg RD. Bacterial Translocation from the Gastrointestinal Tract. In: Paul PS, Francis DH, éditeurs. *Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases 2*. Boston, MA: Springer US; 1999. p. 11-30. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 473).
147. Shin JH, Seeley RJ. Reg3 Proteins as Gut Hormones? *Endocrinology*. 1 juin 2019;160(6):1506-14.
148. Natividad JMM, Hayes CL, Motta JP, Jury J, Galipeau HJ, Philip V, et al. Differential Induction of Antimicrobial REGIII by the Intestinal Microbiota and *Bifidobacterium breve* NCC2950. *Appl Environ Microbiol*. 15 déc 2013;79(24):7745-54.
149. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. oct 2008;455(7214):804-7.
150. Růžičková M, Vítězová M, Kushkevych I. The characterization of *Enterococcus* genus: resistance mechanisms and inflammatory bowel disease. *Open Med*. 3 avr 2020;15(1):211-24.
151. Graham K, Stack H, Rea R. Safety, beneficial and technological properties of enterococci for use in functional food applications – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 15 déc 2020;60(22):3836-61.
152. Mohamed JA, Huang DB. Biofilm formation by enterococci. *J Med Microbiol*. 1 déc 2007;56(12):1581-8.
153. Frank KL, Guiton PS, Barnes AMT, Manias DA, Chuang-Smith ON, Kohler PL, et al. AhrC and Eep Are Biofilm Infection-Associated Virulence Factors in *Enterococcus faecalis*. Payne SM, éditeur. *Infect Immun*. mai 2013;81(5):1696-708.
154. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* [Internet]. 2011 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/enterococcus-faecalis.html>
155. Kayaoglu G, Ørstavik D. Virulence Factors of *Enterococcus faecalis*: Relationship to Endodontic Disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. sept 2004;15(5):308-20.
156. Van Tyne D, Gilmore MS. Friend Turned Foe: Evolution of Enterococcal Virulence and Antibiotic Resistance. *Annu Rev Microbiol*. 8 sept 2014;68(1):337-56.
157. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection*. févr 2017;45(1):33-40.
158. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Sci World J*. 2012;2012:1-6.
159. Lee DS, Choe HS, Lee SJ, Bae WJ, Cho HJ, Yoon BI, et al. Antimicrobial Susceptibility Pattern and Epidemiology of Female Urinary Tract Infections in South Korea, 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2013;57(11):5384-93.

160. Turjeman A, Babich T, Pujol M, Carratalà J, Shaw E, Gomila-Grange A, et al. Risk factors for enterococcal urinary tract infections: a multinational, retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. sept 2021;40(9):2005-10.
161. Bouza E, Juan RS, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGINI-04 study). *Clin Microbiol Infect*. oct 2001;7(10):532-42.
162. Kart D, Kustimur AS, Sağıroğlu M, Kalkancı A. Evaluation of Antimicrobial Durability and Anti-Biofilm Effects in Urinary Catheters Against *Enterococcus faecalis* Clinical Isolates and Reference Strains. *Balk Med J*. 1 déc 2017;34(6):546-542.
163. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. E.PILLY (27e édition 2020). 27e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
164. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. déc 2013;19(12):1140-7.
165. Østergaard L, Lauridsen TK, Iversen K, Bundgaard H, Søndergaard L, Ihlemann N, et al. Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review. *Clin Microbiol Infect*. août 2020;26(8):999-1007.
166. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. Cheungpasitporn W, éditeur. *PLOS ONE*. 17 janv 2020;15(1):e0225077.
167. Suzuki H, Hase R, Otsuka Y, Hosokawa N. A 10-year profile of enterococcal bloodstream infections at a tertiary-care hospital in Japan. *J Infect Chemother*. juin 2017;23(6):390-3.
168. Galloway-Peña JR, Nallapareddy SR, Arias CA, Eliopoulos GM, Murray BE. Analysis of Clonality and Antibiotic Resistance among Early Clinical Isolates of *Enterococcus faecium* in the United States. *J Infect Dis*. 15 nov 2009;200(10):1566-73.
169. Montealegre MC, Roh JH, Rae M, Davlieva MG, Singh KV, Shamoo Y, et al. Differential Penicillin-Binding Protein 5 (PBP5) Levels in the *Enterococcus faecium* Clades with Different Levels of Ampicillin Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2017;61(1):e02034-16.
170. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother*. 13 juin 2018;19(9):979-92.
171. Fromage M, Arlet G, de Champs C. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale - Identificatio bactérienne, antibiogramme, diagostic direct Chlamydia trachomatis.pdf. Saint-Denis; 2008 oct p. 17. Report No.: 07BAC1.
172. Lucht E, Berthelot P, Fresard, A. Le traitement des infections à entérocoques. *Médecine Mal Infect*. févr 1994;24:11.

173. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*. 2001;10:267-75.
174. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
175. Wolff M, Jolyguillou M, Pajot O. Le point sur les carabapénèmes. *Réanimation*. mai 2008;17(3):242-50.
176. Revest M, Tattevin P. Fluoroquinolones. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2007;2(3):1-6.
177. Société Française de Microbiologie. CA-SFM / EUCAST. In 2022. p. 183.
178. Klaenhammer TR. Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie*. 1988;(70):337-49.
179. Riley MA, Wertz JE. Bacteriocins: Evolution, Ecology, and Application. *Annu Rev Microbiol*. oct 2002;56(1):117-37.
180. Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins — a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol*. févr 2013;11(2):95-105.
181. Heng NCK, Tagg JR. What's in a name? Class distinction for bacteriocins. *Nat Rev Microbiol*. 1 févr 2006;4(2):160-160.
182. Krämer J, Brandis H. Mode of Action of Two *Streptococcus faecium* Bacteriocins. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1975;7(2):117-20.
183. Franz CMAP, Van Belkum MJ, Holzapfel WH, Abriouel H, Gálvez A. Diversity of enterococcal bacteriocins and their grouping in a new classification scheme. *FEMS Microbiol Rev*. avr 2007;31(3):293-310.
184. Ghrairi T, Frere J, Berjeaud JM, Manai M. Purification and characterisation of bacteriocins produced by *Enterococcus faecium* from Tunisian rigouta cheese. *Food Control*. févr 2008;19(2):162-9.
185. Wu Y, Pang X, Wu Y, Liu X, Zhang X. Enterocins: Classification, Synthesis, Antibacterial Mechanisms and Food Applications. *Molecules*. 30 mars 2022;27(7):2258.
186. Hugas M. Functionality of enterococci in meat products. *Int J Food Microbiol*. 1 déc 2003;88(2-3):223-33.
187. Furlaneto-Maia L, Ramalho R, Rocha KR, Furlaneto MC. Antimicrobial activity of enterocins against *Listeria* sp. and other food spoilage bacteria. *Biotechnol Lett*. mai 2020;42(5):797-806.
188. Gómez-Sala B, Herranz C, Díaz-Freitas B, Hernández PE, Sala A, Cintas LM. Strategies to increase the hygienic and economic value of fresh fish: Biopreservation using lactic acid bacteria of marine origin. *Int J Food Microbiol*. avr 2016;223:41-9.
189. Deng F, Chen Y, Zhou X, Xiao H, Sun T, Deng Y, et al. New Insights into the

Virulence Traits and Antibiotic Resistance of Enterococci Isolated from Diverse Probiotic Products. *Microorganisms*. 31 mars 2021;9(4):726.

190. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Bampidis V, Azimonti G, Bastos M de L, Christensen H, Dusemund B, et al. Safety and efficacy of Bonvital (*Enterococcus faecium*, DSM 7134) as an additive in water for drinking for sows. *EFSA J.* févr 2019;17(2):5612.

191. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the safety and efficacy of Bonvital (*Enterococcus faecium*) for chickens reared for laying and minor avian species. *EFSA J.* avr 2013;11(4):3167.

192. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the safety and efficacy of Fecinor and Fecinor plus (*Enterococcus faecium*) as a feed additive for chickens for fattening. *EFSA J.* mars 2011;9(3):2118.

193. Hanchi H, Mottawea W, Sebei K, Hammami R. The Genus *Enterococcus*: Between Probiotic Potential and Safety Concerns—An Update. *Front Microbiol.* 3 août 2018;9:1-16.

194. Ferchichi M, Sebei K, Boukerb AM, Karray-Bouraoui N, Chevalier S, Feuilloley MGJ, et al. *Enterococcus* spp.: Is It a Bad Choice for a Good Use—A Conundrum to Solve? *Microorganisms*. 26 oct 2021;9(11):2222.

195. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, éditeurs. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization; 2001. 50 p. (FAO food and nutrition paper).

196. Symbiopharm [Internet]. [cité 20 juin 2022]. SymbioPharm Verbraucher-Bereich. Disponible sur: <https://www.symbiopharm.de/>

197. Mack I, Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Niesler B, Zimmermann K, Mönnikes H, et al. A Nonviable Probiotic in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mai 2022;20(5):1039-1047.e9.

198. Xu W, Fang Y, Hu Q, Zhu K. Emerging Risks in Food: Probiotic Enterococci Pose a Threat to Public Health through the Food Chain. *Foods*. 18 nov 2021;10(11):13.

199. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection: *Nutrition Reviews*®, Vol. 66, No. 4. *Nutr Rev.* 26 mars 2008;66(4):192-202.

200. Kest Helen, Kaushik Ashlesha. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Formidable Threat or Silence before the Storm? *J Infect Dis Epidemiol.* 21 sept 2019;5(5):093.

201. Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C. Glycopeptides. *EMC - Mal Infect.* avr 2012;9(2):1-10.

202. Haute Autorité de Santé HAS. XYDALBA (dalbavancine), antibiotique de la classe des glycopeptides [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2735208/fr/xydalba-dalbavancine-antibiotique-de-la-

classe-des-glycopeptides

203. Haute Autorité de Santé HAS. ORBACTIV (oritavancine), antibiotique de la classe des glycopeptides [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581344/fr/orbactiv-oritavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides

204. Glycopeptides | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Glycopeptides.html>

205. Collège national de pharmacologie médicale. Pharmacomédicale.org. [cité 12 juin 2023]. Glycopeptides. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glycopeptides>

206. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. p. 125-84.

207. Guffey AA, Loll PJ. Regulation of Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci: The VanRS Two-Component System. *Microorganisms*. 25 sept 2021;9(10):2026.

208. Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN. Temporal and Geographic Variation in Antimicrobial Susceptibility and Resistance Patterns of Enterococci: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect Dis*. 15 mars 2019;6(Supplement_1):S54-62.

209. Coombs GW, Daley DA, Shoby P, Mowlaboccus S. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Enterococcal Surveillance Outcome Program (AESOP) - Bloodstream Infection Annual Report 2021. *Commun Dis Intell*. 17 nov 2022;46:13.

210. Réseau Inter-CLIN des Pyrénées-Orientales. Patients identifiés BMR/BHRe, information aux médecins traitants [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/2015_BMR_medecin-traitant_InterCCLIN66.pdf

211. Vehreschild MJGT, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fätkenheuer G. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? *Infection*. févr 2019;47(1):7-11.

212. Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021. nov 2022;8.

213. Santé Publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020. mars 2022;107.

214. Salgado CD. The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients. *Am J Infect Control*. déc 2008;36(10):S175.e5-S175.e8.

215. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A

Systematic Review and Meta-analysis. :10.

216. Joly B, Renaud, Alain. Entérobactéries: systématique et méthodes de diagnostic. Editions médicales internationales. Paris: Tec et Doc; 2003. 356 p. (Monographies de microbiologie).

217. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol.* juin 2020;18(6):344-59.

218. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* sept 2016;80(3):629-61.

219. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* févr 2004;2(2):123-40.

220. Gavazzi G, Mallaret M, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: Differences Between Young-Old, Old, and Old-Old Patients. *J Am Geriatr Soc.* oct 2002;50(10):1667-73.

221. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect.* févr 2015;70(2):135-43.

222. Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ, éditeurs. *Microbiol Spectr.* sept 2015;3(5):1-66.

223. Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. *Enterobacter* spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 18 sept 2019;32(4):1-32.

224. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Citrobacter* spp. [Internet]. 2012 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/citrobacter.html>

225. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Serratia* spp. [Internet]. 2012 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/serratia.html>

226. Institut Pasteur. Institut Pasteur. 2015 [cité 7 avr 2023]. Peste. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/peste>

227. Institut Pasteur. Institut Pasteur. 2016 [cité 7 avr 2023]. Salmonelloses. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/salmonellose>

228. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2018;62(10):e01076-18.

229. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase Synthesis Controlled By Infectious R Factors In *Enterobacteriaceae*. *Nature.* oct 1965;208(5007):239-41.

230. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries

productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. Rev Médecine Interne. nov 2013;34(11):687-93.

231. Philippon A, Arlet G. Les bêta-lactamases chez les bacilles à Gram-négatif : que de nouveautés en 15 ans ! Antibiotiques. déc 2005;7(4):247-59.

232. Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Rev Francoph Lab. sept 2012;2012(445):47-58.

233. Olsson B, Nord CE, Wadström T. Formation of Beta-Lactamase in *Bacteroides fragilis*: Cell-Bound and Extracellular Activity. Antimicrob Agents Chemother. mai 1976;9(5):727-35.

234. Minsky A, Summers RG, Knowles JR. Secretion of β -lactamase into the periplasm of *Escherichia coli*: Evidence for a distinct release step associated with a conformational change. Proc Natl Acad Sci U S A. juin 1986;83(12):4180-4.

235. Lee J, Lee EY, Kim SH, Kim DK, Park KS, Kim KP, et al. Staphylococcus aureus Extracellular Vesicles Carry Biologically Active β -Lactamase. Antimicrob Agents Chemother. juin 2013;57(6):2589-95.

236. Bruns W, Keppeler H. Extracellular and membrane-bound β lactamase of *Staphylococcus aureus*: their importance for the expression of penicillin resistance. J Me. mars 1987;23(2):133-9.

237. Agence Nationale de la Santé et du Médicament. RCP - COTRIMOXAZOLE TEVA 800 mg/160 mg, comprimé - 67891013 - BDM ANSM [Internet]. 2022 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-67891013-8#!rcp-67891013-4>

238. Agence Nationale de la Santé et du Médicament. RCP - SELEXID 200 mg [Internet]. 2022 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0393985.htm>

239. World Health Organization. Regional Office for Europe. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data: executive summary. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2021.

240. Agence Nationale de la Santé et du Médicament. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. 2023 [cité 10 juill 2023]. Résumé des caractéristiques du produit - FURADANTINE 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R>

241. Aurilio C, Sansone P, Barbarisi M, Pota V, Giaccari LG, Coppolino F, et al. Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. Antibiotics. 21 mars 2022;11(3):421.

242. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2012;16(6):1-17.

243. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques. déc 2010;12(4):183-9.

244. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother.* janv 2008;9(1):23-37.
245. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* mai 2012;18(5):263-72.
246. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* févr 2009;63(4):659-67.
247. Yang Y, Wu, Peijun, Livermore, D. M. Biochemical Characterization of a B-Lactamase That Hydrolyzes Penems and Carbapenems from Two *Serratia marcescens* Isolates. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* mai 1990;34(5):755-8.
248. Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IMI-1 B-Lactamase, a Class A Carbapenem- Hydrolyzing Enzyme from *Enterobacter cloacae*. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* sept 1996;40(9):2080-6.
249. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. *Clin Infect Dis.* juill 2011;53(1):60-7.
250. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* juill 2007;20(3):440-58.
251. Fairfax MR, Queenan AM, Lephart PR, Kaye KS, Dror M, Arnous N, et al. Detection of 2 SME-1 carbapenemase-producing *Serratia marcescens* in Detroit. *Diagn Microbiol Infect Dis.* nov 2011;71(3):325-6.
252. Schechner V, Levytskyi K, Shalom O, Yalek A, Adler A. A hospital-wide outbreak of IMI-17-producing *Enterobacter ludwigii* in an Israeli hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2021;10(1):166.
253. Miltgen G, Bonnin RA, Avril C, Benoit-Cattin T, Martak D, Leclaire A, et al. Outbreak of IMI-1 carbapenemase-producing colistin-resistant *Enterobacter cloacae* on the French island of Mayotte (Indian Ocean). *Int J Antimicrob Agents.* sept 2018;52(3):416-20.
254. Osterblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ, Tissari P, Vaara M, Jalava J. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: the first years (2008-11). *J Antimicrob Chemother.* juill 2012;67(12):2860-4.
255. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing beta-Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2001;45(4):1151-61.
256. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - Second update. sept 2019;
257. Kohler PP, Volling C, Green K, Uleryk EM, Shah PS, McGeer A. Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* nov 2017;38(11):1319-28.

258. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* déc 2008;29(12):1099-106.
259. Chang H, Wei J, Zhou W, Yan X, Cao X, Zuo L, et al. Risk factors and mortality for patients with Bloodstream infections of *Klebsiella pneumoniae* during 2014–2018: Clinical impact of carbapenem resistance in a large tertiary hospital of China. *J Infect Public Health.* mai 2020;13(5):784-90.
260. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* avr 2009;9(4):228-36.
261. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 sept 2020;64(10):e00397-20.
262. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, et al. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2017;61(4):e02243-16.
263. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. 2010;10:6.
264. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, Badal RE, Young K, Motyl MR, et al. *In Vitro* Activity of Imipenem against Carbapenemase-Positive Enterobacteriaceae Isolates Collected by the SMART Global Surveillance Program from 2008 to 2014. Munson E, éditeur. *J Clin Microbiol.* juin 2017;55(6):1638-49.
265. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1991;35(1):147-51.
266. Cornaglia G, Riccio M, Mazzariol A, Lauretti L, Fontana R, Rossolini G. Appearance of IMP-1 metallo- β -lactamase in Europe. *The Lancet.* mars 1999;353(9156):899-900.
267. Limbago BM, Rasheed JK, Anderson KF, Zhu W, Kitchel B, Watz N, et al. IMP-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States. *J Clin Microbiol.* déc 2011;49(12):4239-45.
268. National Institut of Infectious Diseases. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infection, Japan. *Infect Agents Surveill Rep.* févr 2019;40(2):17-8.
269. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. CARAlert annual report 2021. Sydney; 2022 p. 1-48.
270. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and Characterization of blaVIM, a New Integron-Borne Metallo- β -Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* 1999;43(7):1584-90.

271. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, et al. Characterization of VIM-2, a Carbapenem-Hydrolyzing Metallo- β -Lactamase and Its Plasmid- and Integron-Borne Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in France. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* 2000;44(4):891-7.
272. Zhao WH, Hu ZQ. Epidemiology and genetics of VIM-type metallo- β -lactamases in Gram-negative bacilli. *Future Microbiol.* mars 2011;6(3):317-33.
273. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece--a review of the current evidence. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 24 janv 2008;13(4):8023.
274. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SGB, Miles RS, Amyes SGB. ARI 1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* févr 1993;2(2):81-7.
275. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* mars 2006;57(3):373-83.
276. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):15-22.
277. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev.* 18 déc 2019;33(1):e00102-19.
278. Tischendorf J, De Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* mai 2016;44(5):539-43.
279. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* nov 2012;12(11):881-7.
280. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* mars 2020;287(3):283-300.
281. Han YL, Wen XH, Zhao W, Cao XS, Wen JX, Wang JR, et al. Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 12 sept 2022;13:1003783.
282. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* juin 2021;25:26-34.
283. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med.* 25 août 2020;9(9):2744.
284. Miltgen G, Garrigos T, Cholley P, Deleume M, Allou N, Allyn J, et al. Nosocomial cluster of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in an intensive care unit dedicated COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2021;10(1):151.

285. Howard-Jones AR, Sandaradura I, Robinson R, Orde SR, Iredell J, Ginn A, et al. Multidrug-resistant OXA-48/CTX-M-15 *Klebsiella pneumoniae* cluster in a COVID-19 intensive care unit: salient lessons for infection prevention and control during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect.* août 2022;126:64-9.
286. Amarsy R, Jacquier H, Munier AL, Merimèche M, Berçot B, Mégarbane B. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: Another nightmare. *Am J Infect Control.* oct 2021;49(10):1324-6.
287. Guzek A, Rybicki Z, Woźniak-Kosek A, Tomaszewski D. The Clinical Manifestation of SARS-CoV-2 in Critically Ill Patients with *Klebsiella pneumoniae* NDM Hospitalized in the ICU of a Modular Hospital during the Third Wave of the Pandemic in Poland—An Observational Cohort Study. *Diagnostics.* 29 avr 2022;12(5):1118.
288. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2020;9(1):153.
289. Gomez-Simmonds A, Annavajhala MK, McConville TH, Dietz DE, Shoucri SM, Laracy JC, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *J Antimicrob Chemother.* 19 janv 2021;76(2):380-4.
290. Falcone M, Suardi LR, Tiseo G, Galfo V, Occhineri S, Verdenelli S, et al. Superinfections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales* in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre observational study from Italy (CREVID Study). *JAC-Antimicrob Resist.* 3 mai 2022;4(3):dlac064.
291. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Escudero-Sanchez R, Gioia F, Herrera S, Vizcarra P, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* infections in COVID-19 patients. *Infect Dis.* 2 janv 2022;54(1):36-45.
292. Institut National de la statistique et des études économiques. www.insee.fr. 2023 [cité 8 août 2023]. Population par sexe et groupe d'âges. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
293. Deschasse G. Parcours de soins du sujet âgé à partir du service de gériatrie aiguë : facteurs de risque issus d'analyses de la cohorte DAMAGE. [Lille]: Université de Lille; 2022.
294. Humbert M. Facteurs influents et spécificité de l'expertise gériatrique dans l'orientation du patient âgé hospitalisé en SSR: étude rétrospective sur 100 patients au Service de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique du CHRU de Nancy. [Nancy]: Université de Lorraine; 2018.
295. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, et al. Co-Carriage Rates of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* and Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria Among a Cohort of Intensive Care Unit Patients: Implications for an Active Surveillance Program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2004;25(2):105-8.
296. Hagel S, Makarewicz O, Hartung A, Weiß D, Stein C, Brandt C, et al. ESBL

colonization and acquisition in a hospital population: The molecular epidemiology and transmission of resistance genes. Tschudin-Sutter S, éditeur. PLOS ONE. 14 janv 2019;14(1):e0208505.

297. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect.* janv 2003;53(1):39-45.

298. Schoevaerdts D, Bogaerts P, Grimmelprez A, De Saint-Hubert M, Delaere B, Jamart J, et al. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital. *BMC Infect Dis.* déc 2011;11(1):12.

299. Furuno JP, Perencevich EN, Johnson JA, Wright MO, McGregor JC, Morris JG, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant Enterococci Co-colonization¹. *Emerg Infect Dis.* oct 2005;11(10):1539-44.

300. Meyer E, Ziegler R, Mattner F, Schwab F, Gastmeier P, Martin M. Increase of patients co-colonised or co-infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Infection.* déc 2011;39(6):501-6.

301. Reyes K, Malik R, Moore C, Donabedian S, Perri M, Johnson L, et al. Evaluation of Risk Factors for Coinfection or Cocolonization with Vancomycin-Resistant Enterococcus and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* févr 2010;48(2):628-30.

302. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 25 oct 2013;110(43):725-31.

303. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol.* déc 2014;15(13):e606-19.

304. Centre de Coordination de la Lutte, contre les Infections Nosocomiales, Inter-région Sud-Est. Indicateurs nationaux du tableau de bord Infections Nosocomiales pour le suivi des établissements de santé : Rapport final du groupe d'experts concernant l'hémodialyse. France; 2010 mai p. 83.

305. Haute Autorité de Santé HAS. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Saint-Denis La Plaine; 2021 p. 18.

306. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, Johnson JK, Zhan M, McGregor JC, et al. Systematic Review of Measurement and Adjustment for Colonization Pressure in Studies of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant Enterococci, and *Clostridium difficile* Acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2011;32(5):481-9.

307. Bonten MJM, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, Van Voorhis J, Nathan C, et al. The Role of « Colonization Pressure » in the Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci: An Important Infection Control Variable. *Arch Intern Med.* 25 mai 1998;158(10):1127-32.

308. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, et al. Prior Environmental Contamination Increases the Risk of Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2008;46(5):678-85.
309. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Cohen Percia S, Kazma Matalon M, Carmeli Y. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin Microbiol Infect*. mai 2015;21(5):470.e1-470.e7.
310. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, et al. Antibiotic Exposure and Room Contamination Among Patients Colonized With Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*. août 2008;29(8):709-15.
311. Blane B, Coll F, Raven K, Allen O, Kappeler ARM, Pai S, et al. Impact of a new hospital with close to 100% single-occupancy rooms on environmental contamination and incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization or infection: a genomic surveillance study. *J Hosp Infect*. sept 2023;139:192-200.
312. Muzslay M, Moore G, Turton JF, Wilson AP. Dissemination of antibiotic-resistant enterococci within the ward environment: The role of airborne bacteria and the risk posed by unrecognized carriers. *Am J Infect Control*. janv 2013;41(1):57-60.
313. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-Associated Disability: "She Was Probably Able to Ambulate, but I'm Not Sure". *JAMA*. 26 oct 2011;306(16):1782-93.
314. Gill TM, Han L, Allore HG. Predisposing Factors and Precipitants for Bathing Disability in Older Persons: BATHING DISABILITY IN OLDER PERSONS. *J Am Geriatr Soc*. avr 2007;55(4):534-40.
315. Tonkikh O, Shadmi E, Flaks-Manov N, Hoshen M, Balicer RD, Zisberg A. Functional status before and during acute hospitalization and readmission risk identification. *J Hosp Med*. sept 2016;11(9):636-41.
316. Haute Autorité de Santé. Note méthodologique et de synthèse documentaire - Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées. Paris: Haute Autorité de Santé; 2017 sept p. 53.
317. Coquelet F, Valdelièvre H. Les soins de suite et de réadaptation en 2008 : patientèle traitée et offre de soins. *Doss Solidar Santé*. 2011;(23):35.
318. Franck T. Modélisation, analyse et pilotage des parcours des personnes âgées en soins aigus et sur le long terme. Lyon; 2018.
319. Parent V, Ludwig-Béal S, Sordet-Guépet H, Popitéan L, Camus A, Da Silva S, et al. Prolonged stays in hospital acute geriatric care units: identification and analysis of causes. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. juin 2016;14(2):135-41.
320. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, éditeur. ITEM 154 : Infections bronchopulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant. In: *Pilly étudiant 2023: maladies infectieuses & tropicales*. 2e éd. Paris: Éditions Alinéa plus; 2023. p. 88-101.

321. Glampedakis E, Viala B, Moulin E, Senn L, Guery B, Manuel O, et al. Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte - Centre hospitalier universitaire vaudois. Lausanne: Centre hospitalier universitaire vaudois; 2022 mai p. 76.
322. McEvoy SP, Plant AJ, Pearman JW, Christiansen KJ. Risk factors for the acquisition of vancomycin-resistant enterococci during a single-strain outbreak at a major Australian teaching hospital. *J Hosp Infect.* févr 2006;62(2):256-8.
323. Kritsotakis EI, Christidou A, Roubelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect.* août 2008;14(8):747-54.
324. Kampmeier S, Kossow A, Clausen LM, Knaack D, Ertmer C, Gottschalk A, et al. Hospital acquired vancomycin resistant enterococci in surgical intensive care patients – a prospective longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 23 août 2018;7(1):103.
325. MacKenzie P, Färber J, Post M, Esser T, Bechmann L, Kropf S, et al. Previous antibiotic therapy as independent risk factor for the presence of vancomycin-resistant enterococci in surgical inpatients. Results from a matched case-control study. *BMC Infect Dis.* 2 mai 2023;23(1):274.
326. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now.* mars 2021;51(2):114-39.
327. Swaminathan M, Sharma S, Blash SP, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and Risk Factors for Acquisition of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in the Setting of Endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2013;34(8):809-17.
328. Carenco P., Texier M-F. BHR et parcours de soins - XXVIII^e Congrès National de la Société Française d'Hygiène Hospitalière [Internet]. 2017 [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2017/01/CARENCO_Philippe_20170608_1115_Auditorium_Athena.pdf
329. Gérard L. Etude rétrospective des facteurs prédictifs de réhospitalisation des patients admis dans les unités de gériatrie aux CUSL : Comment le plan de soin individuel rédigé à la sortie d'hospitalisation prend-il en compte le risque de réhospitalisation ? [Louvain]: Université catholique de Louvain; 2019.
330. Tardivel M, Muller F, Tortrat D, Lechowski L, Teillet L. Rehospitalization following a stay in geriatric rehabilitation wards: rates and predictive factors. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement.* sept 2018;16(3):263-8.
331. Agence régionale de Santé d'Ile-de-France. Réhospitalisations des patients âgés de 80 ans et plus en Ile-de-France- Données 2016. Paris: Agence Régionale de Santé; 2018 déc p. 63.
332. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Siegwald C, Galy M. Face au défi : 2020-2022 Retour sur deux années de crise Covid aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg. Strasbourg: Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg; 2022 févr p. 182.

333. Toutlemonde F, Boisguérin B, Baraton M, Courtejoie N, Delage S, Delaporte A, et al. Les établissements de santé: édition 2022. Paris: Drees; 2022. (Panoramas de la DREES. Santé (En ligne)).
334. Boulay P. Evaluation de la prise en charge des patients à risque infectieux dans les cabinets de médecine générale du Perche. Université d'Angers; 2018.
335. Grusselle P. Evaluation des mesures d'information à destination des médecins traitants de patients porteurs de bactéries hautement résistantes émergentes à la sortie d'hospitalisation. université d'Angers; 2019.
336. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé - conférence de consensus. Paris; 2002 nov p. 37.
337. Belmin J, Chassagne P, Friocourt P. Gériatrie pour le praticien. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Collection Pour le praticien).
338. de Decker L. L'indice de co-morbidité de Charlson. Ann Gérontologie. sept 2009;2(3):159-60.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LE QUOC

Prénom : Odile

Ayant été informée qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisée que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informée qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A _____, le _____

RESUME

La diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) est un problème de santé publique et l'âge est un facteur de risque d'acquisition de BHRe.

Une étude descriptive, monocentrique, rétrospective a permis de relever les caractéristiques cliniques et paracliniques de patients porteurs de BHRe accueillis en unité de cohorting du service de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : 112 patients d'âge moyen 80,90 ans ont été inclus, 91,96% porteurs d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), 69,90% vanA, 4,46% avec entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC), 60% OXA-48 et 3,57% avec ERG et EPC.

Les facteurs de risque de portage de BHRe connus chez des patients plus jeunes étaient retrouvés : dispositif invasif (97,32%), insuffisance rénale chronique (80,36%), diabète de type 2 (33,03%), immunosuppression (21,43%), séjour en réanimation (1/3), prise d'antibiotiques (94,64%) pour une durée longue (29,98 jours), plusieurs lignées (3 ou plus : 58,49%) avec une majorité de céphalosporines de 3^{ème} génération (73,58%).

Des caractéristiques particulières concernant cette population gériatrique porteuse de BHRe ont été relevées : comorbidités nombreuses, complexité de prise en charge et perte d'indépendance fonctionnelle majeure.

Le regroupement de patients porteurs de BHRe en unité de cohorting, l'éducation des patients porteurs aux règles d'hygiène et l'information de tous les acteurs de la prise en charge, hospitalière ou ambulatoire, permettent de limiter la diffusion des bactéries. Un des facteurs de risque d'acquisition de BHRe étant la prise d'antibiotiques, une des pistes pour limiter leur apparition est la réflexion sur l'utilisation raisonnée des antibiotiques.

Rubrique ce classement : Médecine Générale

Mots-clés : bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC), personne âgée, antibiotiques, facteurs de risque, portage, colonisation

Président : Pr Thomas Vogel (PU-PH)

Assesseurs : Professeur Benoît Jaulhac (PU-PH), Docteur François Danion (MCU-PH), Docteur Catherine Jehl (PH)

Adresse de l'auteur : 138 avenue du Rhin, 67100 Strasbourg

Spécialité : Médecine Générale